

**Über Darstellung
und
chemisches Verhalten
des
3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazins**

von
Ernst Beil
aus Dörpen/Ems

W. STAUDACHER
kleinoffsetdruck
N U R N B E R G

Über Darstellung und chemisches Verhalten
des 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazins

der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Ernst Beil

aus

Dörpen/Ems

Als Dissertation genehmigt
von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 7. 1962

Dekan: Universitätsprofessor Dr. H. Volz

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. R. Pfleger

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. Dann





Herrn Professor Dr. R. Pfleger danke ich sehr
herzlich für das Thema dieser Arbeit, für seine
wertvollen Ratschläge und für die großzügige
Unterstützung, die er mir jederzeit gewährt hat.

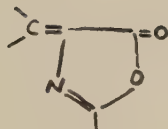
Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>Einleitung</u>	1 - 6
Darstellung des 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazins (I) und einiger N ₁ -Substitutionsprodukte	6 - 11
Chemisches Verhalten des 3-Benzyliden-2,5-dioxo- piperazins (I):	
Hydrolyse	11 - 14
Reaktionen an der ringständigen Methylen-Gruppe	14
Reaktionen an der exocyclischen Kohlenstoffdoppelbindung von I	
Hydrierung	14 - 15
Einwirkung von Halogenen bzw. Hypohalogeniten	15 - 20
Reaktionsverhalten der Halogenierungsprodukte gegen Amine und Hydrazine	20 - 24
Reaktionsverhalten des 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo- piperazins	
Verhalten gegen Säuren und Basen	25
Hydrierung	25
Umsetzungen an der N-Amino-Gruppe	26 - 31
Synthese von 1-Amino-3-benzyl-2,5-dioxo-piperazinen	31 - 33
Literaturverzeichnis	34 - 35
<u>Experimenteller Teil</u>	
Beschreibung der Verbindungen	36 - 85
<u>Zusammenfassung:</u>	84 - 85
<u>Formeltabelle:</u>	86
Verzeichnis der beschriebenen Verbindungen	86 - 87

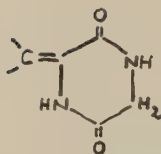
Einleitung

(Formeltafel befindet sich am Schluss der Arbeit)

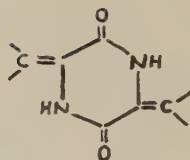
Die 2,5-Dioxopiperazine, allgemein als Diketopiperazine bezeichnet, treten bekanntlich als vermutlich sekundär entstandene Abbauprodukte bei der saueren Druckhydrolyse von Eiweissen auf ⁽¹⁾. Im Gegensatz zu einigen hypnotisch wirksamen 2,6-Dioxopiperazinen ⁽²⁾ sind die 2,5-Dioxopiperazine bisher pharmakologisch uninteressant geblieben ⁽³⁾. Ihrer biochemischen Bewertung als natürliche Eiweissbausteine ⁽⁴⁾ begegnet man heute, vornehmlich wegen des Fehlens an natürlichen Fermenten für ihren Auf- bzw. Abbau, mit Zurückhaltung ⁽⁵⁾. Allerdings herrschen diesbezüglich, besonders in russischen Forscherkreisen ⁽⁶⁾, noch immer unterschiedliche Auffassungen ⁽⁷⁾, und die biochemische Erforschung mit ¹⁴C_(3,6)-markierten Diketopiperazinen reicht bis in die jüngste Zeit, ohne dass sie als endgültig abgeschlossen anzusehen ist ⁽⁸⁾. Bei diesen 2,5-Diketo-piperazinen handelt es sich um cyclische Anhydride der α -Aminoalkansäuren, vornehmlich der natürlichen α -Aminosäuren bzw. entsprechender Dipeptide. Analoge 2,5-Dioxopiperazine, die sich von ungesättigten Dipeptiden in der Art von (α -Amino-acyl)- α -amino-acrylsäuren ableiten, sind dagegen weniger bekannt und bearbeitet worden. Sie seien hier in Anlehnung an die ähnlich strukturierten ungesättigten Azlactone (4-Alkyliden-oxazolone-⁽⁵⁾) als ungesättigte Diketopiperazine bezeichnet, wobei ihrer Struktur gemäss zwischen einfach und zweifach ungesättigten Diketopiperazinen zu unterscheiden wäre:



ungesättigtes
Azlacton



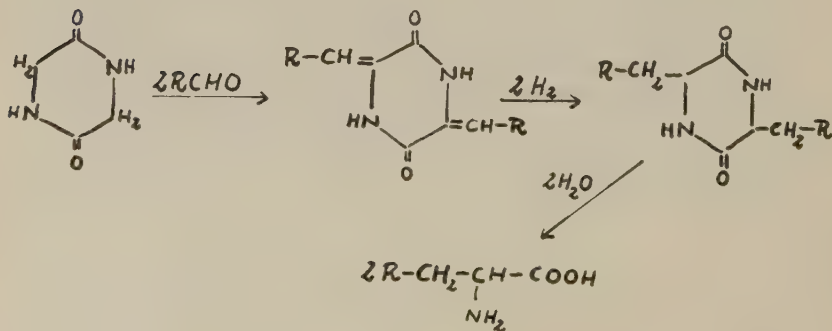
einfach
ungesättigtes
Diketopiperazin



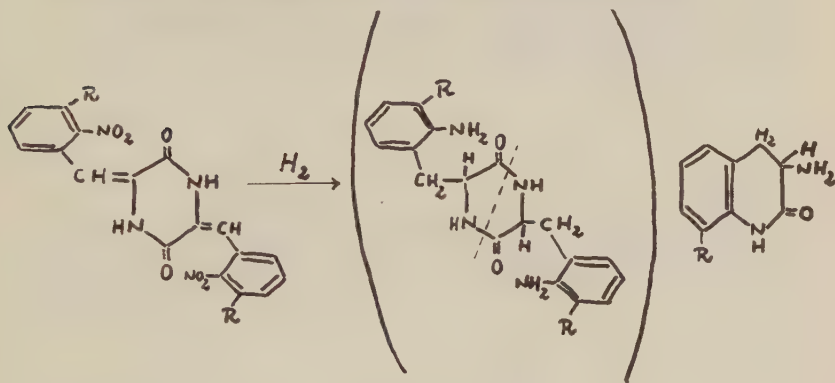
zweifach
ungesättigtes
Diketopiperazin

Bei der Synthese ungesättigter Diketopiperazine geht man meist vom Diketopiperazin aus, dessen Methylengruppen man unter den Bedingungen der Erlenmeyersynthese mit Aldehyden kondensiert ⁽⁹⁾. In fast allen Fällen wurden dabei bisher nur zweifach ungesättigte Diketopiperazine isoliert.

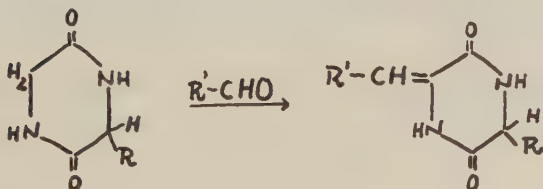
Präparativ haben die zweifach ungesättigten Diketopiperazine eine gewisse Bedeutung zum Aufbau von Aminosäuren erhalten, zu denen man von ihnen aus durch Hydrierung der Doppelbindungen und anschließende hydrolytische Spaltung der so entstandenen gesättigten Diketopiperazine gelangt ⁽⁹⁾.



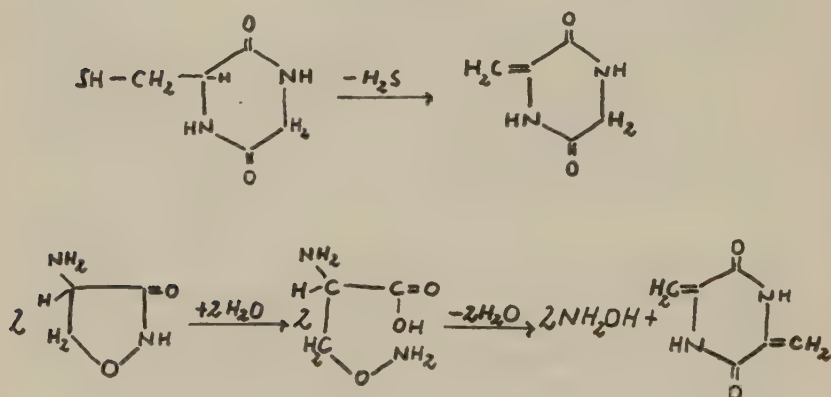
Diese Methode ähnelt also sehr stark der α -Aminosäuresynthese aus entsprechend ungesättigten Azlactonen ⁽¹⁰⁾. Erwähnt mag weiterhin sein, dass man bei o-Nitrobenzaldehyden als Komponenten zweifach ungesättigte Diketopiperazine gewinnt, die sich reaktiv in β -Amino- β ,4-dihydro-carbostyryl-Derivate überführen lassen ⁽¹¹⁾.



Das bei der Reaktion des Diketopiperazins mit Aldehyden als Primärprodukt zu erwartende einfach ungesättigte Diketopiperazin wurde nur bei der Umsetzung mit Önanthaldehyd erhalten, wobei neben dem disubstituierten auch das monosubstituierte Reaktionsprodukt, das β -Önanthyliden-2,5-dioxopiperazin, gefasst werden konnte ⁽¹²⁾. Ausschliesslich einfach ungesättigte Diketopiperazine gewinnt man naturgemäss durch Kondensation von Aldehyden mit solchen Diketopiperazinen, die neben Glyzin eine beliebige andere α -Aminosäure und damit nur eine Methylengruppierung aufweisen ⁽¹³⁾.



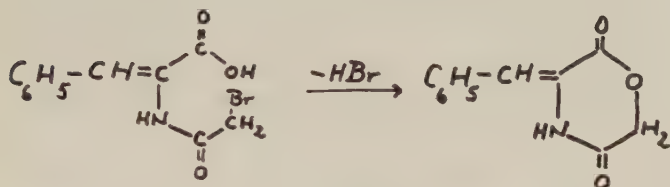
Das 3-Methylen-2,5-dioxopiperazin bzw. seine Alkylderivate werden durch Wasser- bzw. Schwefelwasserstoffabspaltung aus entsprechenden 3-Hydroxy- bzw. 3-Mercaptomethyl-2,5-dioxopiperazinen oder entsprechenden Disulfiden gebildet, die man ihrerseits aus Serin- bzw. Cystein oder Cystin enthaltenden Dipeptiden gewinnt (14). Das entsprechende zweifach ungesättigte Diketopiperazin ist interessanterweise (neben Hydroxylamin) als Abbauprodukt des Cyclo-serins bekannt geworden (15).



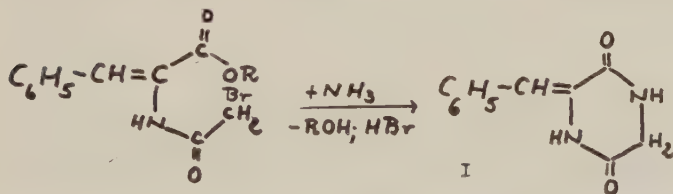
Grundsätzlich ist die Synthese von Diketopiperazinen auch durch Umsetzung von α - (α -Halogenacyl)-amino-säuren bzw. ihren Estern mit Ammoniak möglich. Sie wird, wie später gezeigt wird, interessant für die Darstellung einfach ungesättigter Diketopiperazine mit einer ringständigen unsubstituierten Methylengruppe und bei der Synthese von N₁-Amino-derivaten gesättigter und ungesättigter Diketopiperazine.

Vor einiger Zeit wurde die Darstellung der α -Bromacetaminosäure beschrieben (16). Bei der weiteren Bearbeitung dieser Säure

wurde gefunden, dass sie sich sehr leicht zum ungesättigten Morpholinderivat cyclisieren lässt.



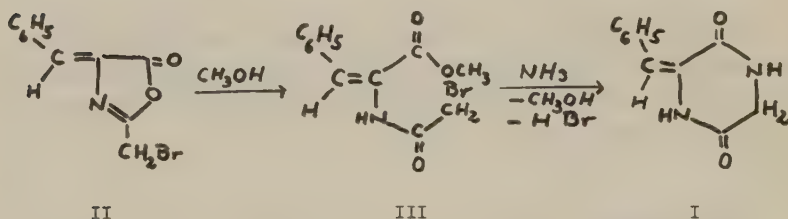
Es müsste also möglich sein, durch entsprechende Umsetzung dieser Säure bzw. ihrer Ester mit Ammoniak zu einem einfach ungesättigten Diketopiperazin, dem bisher noch nicht bekannten 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I) zu gelangen.



Die Synthese dieser Verbindung und allgemein die Reaktion von α -Halogenamino-zimtsäureestern mit Ammoniak, mit primären Aminen und mit Hydrazinen sowie Untersuchungen über das chemische Verhalten der anfallenden Reaktionsprodukte war Gegenstand vorliegender Arbeit. Insbesondere interessierten im Vergleich mit analogen ungesättigten Azlaktonen das Verhalten der zu erwartenden ungesättigten Diketopiperazine bei der Bromierung und Umsetzungen der entsprechenden Reaktionsprodukte.

Darstellung des 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazins und einiger
N₁-Substitutionsprodukte

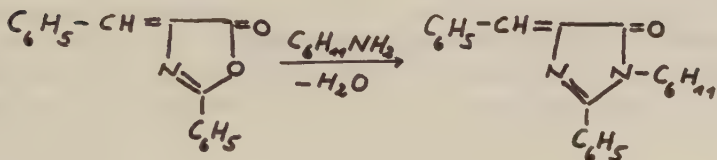
Als Ausgangsverbindung für die Darstellung des 3-Benzyliden-2,5-dioxopiperazins (I) erscheint der α -Bromacetamino-zimtsäure-methylester (III) geeigneter als die freie Säure, weil die grosse Reaktionsfähigkeit der Estergruppe und der Brommethylgruppe bei der Einwirkung von Ammoniak bzw. primären Aminen eine gleichzeitige Cyclisierung zum gewünschten Körper erwarten lässt.



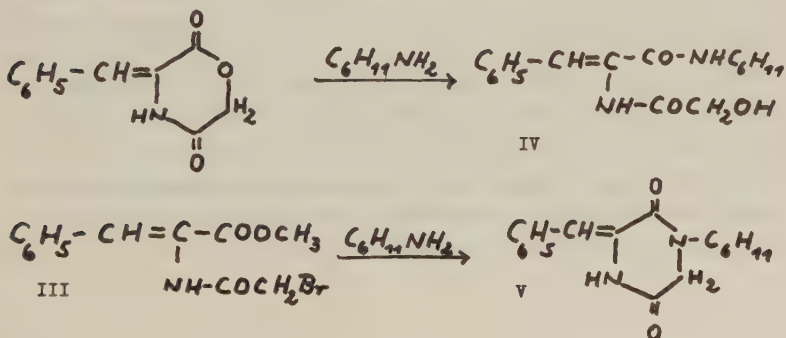
Der Ester (III) lässt sich leicht durch basenkatalysierte Methanolyse des 2-Bromomethyl-4-benzyliden-oxazolons-(5)(II) erhalten, das sich aus der bereits bekannten α -Bromacetamino-zimtsäure durch Einwirkung von Acetanhydrid bildet. Leitet man Ammoniak in die methanolische Lösung von III ein, so fällt in guter Ausbeute sehr schnell ein neutrales Produkt aus, das nach der Analyse das gewünschte 3-Benzyliden-2,5-dioxopiperazin (I) darstellt.

Die Darstellung von I lässt sich noch dadurch vereinfachen, dass sich die Isolierung von II und III erübrigt. Man erhitzt nach diesem Eintopfverfahren die α -Bromacetamino-zimtsäure in Acetanhydrid zum Sieden, destilliert das Acetanhydrid ab, nimmt den sirupösen Rückstand in Methanol auf und leitet in die methanolische Lösung Ammoniak ein.

Eine andere Möglichkeit, zu 3-Benzyliden-2,5-dioxopiperazinen zu gelangen, besteht in der Umsetzung des bereits bekannten 3-Benzyliden-2,5-dioxo-oxazins-(1,4) mit Ammoniak bzw. mit Aminen. In einem analogen Fall, bei der Überführung des 2-Phenyl-4-benzyliden-oxazolons-(5) in 1-Cyclo-hexyl-2-phenyl-4-benzyliden-imidazoln-(5), gelingt dies

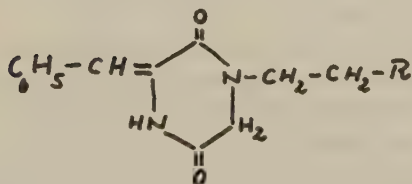


durch Kochen dieses Oxazolons mit Cyclohexylamin in toluolischer Lösung, wenn man in bekannter Weise für laufenden Entzug des abgespaltenen Wassers sorgt ⁽¹⁷⁾. Die Übertragung dieser Reaktion auf das oben erwähnte Oxazin führte jedoch nicht zum Ziel. Im Fall von Oxazin tritt nur die aminolytische Ringspaltung ein unter Bildung des α -Hydroxyacetamino-zimtsäure-cyclohexylamids (IV). Die Cyclodehydration des Amids bereitet sogar erhebliche Schwierigkeiten. Sie gelingt weder durch Kochen mit Thionylchlorid noch durch Einwirkung von Pyrophosphorsäure. Leicht dagegen erhält man das 1-Cyclohexyl-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (V) durch Umsetzung von III mit Cyclohexylamin.



Das 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin ist ein hochschmelzender (263° Zers.), in Wasser sehr schwer löslicher Körper. Im Gegensatz zu den gesättigten sind die ungesättigten Diketopiperazine pharmakologisch kaum untersucht worden. Um hierfür geeignetere, vor allem wasserlösliche Derivate herzustellen, ist III mit Colamin umgesetzt worden.

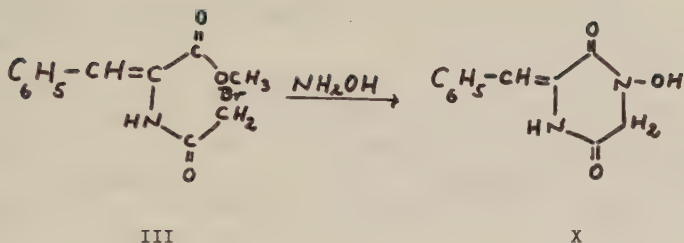
Das auf diese Weise erhaltene 1-(β -Hydroxyäethyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (VI) lässt sich auf üblichem Weg durch Behandeln mit SOCl_2 in das 1-(β -Chloräethyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (VII) überführen. Durch Umsetzen von VII mit Piperidin wurde als leicht wasserlösliches Amin das 1-(β -piperidyl-(1)-äethyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (VIII) erhalten.



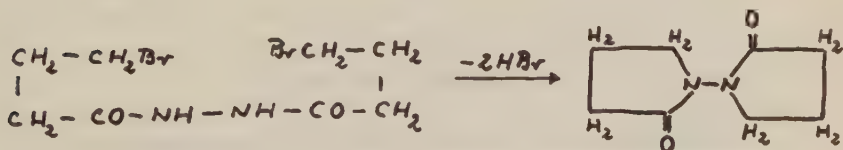
VI	R	=	-	OH
VII	R	=	-	Cl
VIII	R	=	-	
IX	R	=	-	C_6H_5

Einige dieser Verbindungen, insbesondere VI, zeigten im orientierenden Test eine teilweise Aufhebung der Acetylcholin-Schädigung des Kaltblüter-Herzmuskels. Es wurde nun versucht, pharmakologisch andersartig wirksame Komponenten in das Molekül einzubauen, u.a. das Nor-ephedrin. Zwar führten diese Versuche nicht zum Ziel, wohl aber gelingt es, III mit dem ebenfalls wirksamen β -Phenyl-äethylamin zum 1-(β -Phenyl-äethyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (IX) zu cyclisieren.

Entsprechend den Reaktionen von III mit primären Aminen erhält man aus III mit Hydroxylamin das 1-Hydroxy-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (X).



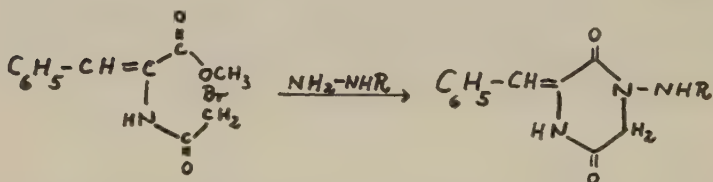
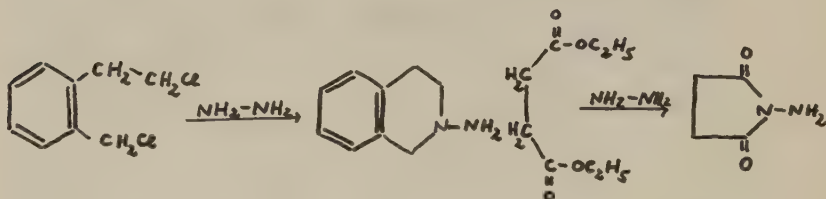
Interessant verläuft die Umsetzung von III mit Hydrazin. Stetter und Spangenberg⁽¹⁸⁾ setzten Hydrazin mit γ -Brombuttersäure-chlorid um und erhielten dabei das N,N'-Bis- γ -brom-butryl-hydrazin, das sich weiter zum N,N'-Bis- α -Pyrrolidon kondensieren liess.



Man sollte erwarten, dass die Einwirkung von Hydrazin auf III in ähnlicher Weise zu einem Bis-Produkt führen würde. Dies ist jedoch nicht der Fall, sondern es bildet sich dabei das 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XI).

Offenbar besteht, wenn sich erst einmal aus einer geeigneten bifunktionellen Verbindung mit Hydrazin eine cyclische N-Aminoverbindung gebildet hat, für die freie N-Amino-Gruppe keine Tendenz mehr, mit einem zweiten Molekül der bifunktionellen Komponente zu einer Bis-Verbindung zu cyclisieren. So haben Höft und Rieche⁽¹⁹⁾ bei der Umsetzung von o-(β -Chloräthyl)-benzylchlorid mit Hydrazin ebenfalls nur eine einseitige Cyclisierung zum N-Amino-1,2,3,4,-tetrahydro-isochinolin erhalten, obwohl man bei dieser basischen Verbindung ein Weiterreagieren noch eher erwarten sollte als bei den Hydraziden oder bei dem monocyclischen Succinylhydrazin, dem

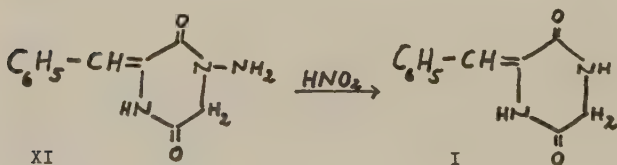
N-Amino-2,5-dioxo-pyrrolidin, dass man aus Hydrazin und Bernsteinsäurediäthylestern erhält (20).



III

XI R = H
 XII R = C_6H_5
 XIII R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$

Die Struktur von XI ergibt sich aus seiner Überführbarkeit in I mittels salpetriger Säure, eine Reaktion, die auch in analogen Fällen auftritt (21).



XI

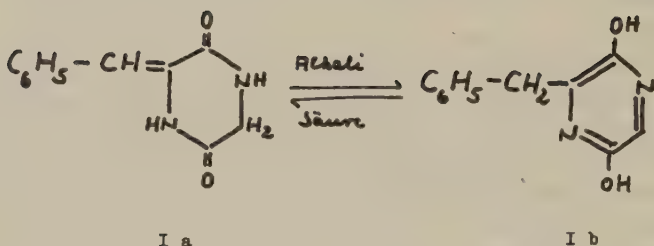
I

Wie Hydrazin reagieren erwartungsgemäss auch N^1 -substituierte Hydrazine, wie z.B. Phenylhydrazin und Semicarbazid, die die analogen 1-Phenylamino- und 1-Ureido-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazine (XII) und (XIII) ergeben.

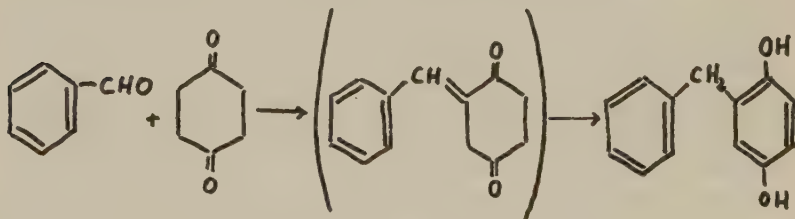
Chemisches Verhalten des 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazins. (I)
Hydrolyse.

Als Diketo-piperazin kann das 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I) hydrolytischen Einflüssen unterliegen, aber es treten sehr grosse Unterschiede auf im Vergleich zu den gesättigten Diketopiperazinen und zu den ungesättigten und gesättigten Azlactonen. Bei letzteren Verbindungen wird der Ring durch starke Säuren und noch leichter durch Laugen hydrolytisch aufgespalten. Nun wird zwar I sauer, z.B. durch einstündiges Kochen in 20%iger Salzsäure quantitativ zu Glycin und Phenylbrenztraubensäure gespalten, von Alkali wird es jedoch überhaupt nicht angegriffen. Behandelt man I mit 2n-Natronlauge, so tritt vorübergehend Lösung ein, und gleich darauf entsteht eine farblose Fällung des Na-Salzes, das sich bei Verdünnen mit Wasser vollständig löst. Aus der Lösung lässt sich I selbst nach stundenlangem Kochen durch Ansäuern quantitativ wieder ausfällen. Ähnlich wie I verhält sich auch das entsprechende 3,6-Dibenzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XIV), das jedoch im Unterschied zu I auch von Säuren nicht angegriffen wird. In 2n-Natronlauge wird das fast farblose XIV sofort intensiv gelb. Das entstandene Na-Salz ist in der 2n-Lauge nur sehr wenig löslich, es löst sich aber intensiv gelb vollständig bei Verdünnen mit Wasser. Auch die alkalische Lösung von XIV ist durchaus kochbeständig, beim Ansäuern fällt das farblose XIV wieder aus.

Die von den gesättigten Diketopiperazinen völlig abweichenden Verhältnisse lassen darauf schliessen, dass bei der Ausbildung polarer (enolisierter) Strukturen bei I und XIV unter Beteiligung exocyclischer Doppelbindungen mesomeriestabilisierte Formen auftreten, die die hydrolytische Ringspaltung verhindern. Bei I kann dabei unter Beteiligung eines Wasserstoffatoms der Methylengruppe und der beiden, an den N-Atomen befindlichen Wasserstoffatome eine Aromatisierung zum 3-Benzyl-2,5-dihydroxy-pyrazin (Ib) erfolgen, während im neutralen und saueren Gebiet das 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (Ia) vorliegt, das sich ähnlich wie die gesättigten Diketopiperazine hydrolysieren lässt.



Ein analoger Fall der Aromatisierung wird bei der Umsetzung des Cyclohexandions-(1,4), des Kohlenstoffanalogen des 2,5-Diaza-cyclohexandions-(1,4) (Diketo-piperazin) mit Aldehyden beobachtet (22). Das Reaktionsprodukt ist hierbei nicht das erwartete 2-Benzyliden-cyclohexandion-(1,4), sondern das 2-Benzyl-hydrochinon.

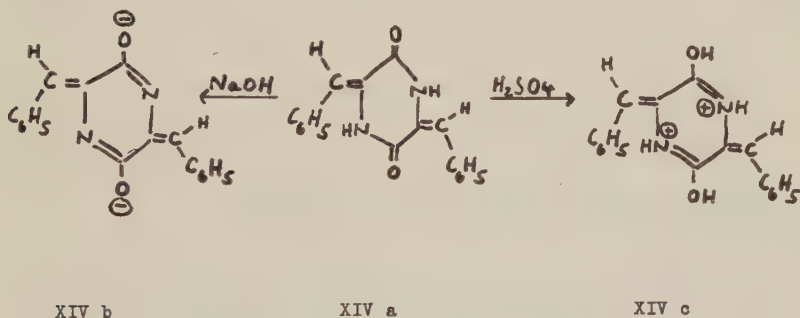


Hier wandert also bereits bei der Kondensation ein Wasserstoffatom des Cyclohexandions-(1,4) irreversibel an die exocyclische Doppelbindung, was im Fall des 3-Benzyliden-2,5-dioxopiperazins (I)- und zwar reversibel- erst im alkalischen Milieu eintritt.

Etwas anders als bei dem in allen Fällen (Ia und Ib) farblosen I liegen die Verhältnisse bei XIV. Der in neutraler Form fast farblose Körper gibt sowohl mit Basen als auch mit Säuren (Konz.Schwefel-

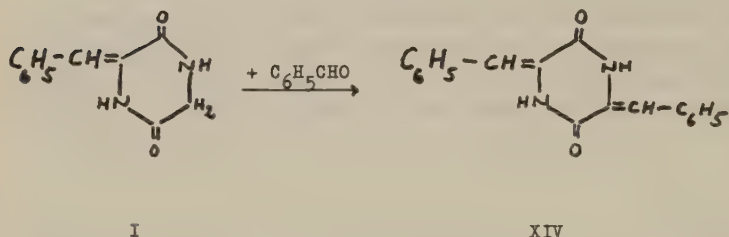
säure) intensiv gelbe salzartige Verbindungen. Im Gegensatz zu der auch in Verdünnung beständigen gelben alkalischen Lösung ist die Lösung in konz. Schwefelsäure insofern unstabil, als auf Zusatz von nur wenig Wasser das unveränderte XIV wieder ausfällt. Eine Zersetzung von XIV tritt aber durch Säuren nicht ein, selbst durch längeres Kochen z.B. in einem Gemisch von Eisessig und konz. Salzsäure nicht.

Die Stabilität von XIV gegen hydrolytische Einflüsse ergibt sich durch die Enolisierung der Carbonylgruppen, wobei ein mit beiden Phenylgruppen vollständig durchkonjugiertes System ausgebildet wird. Die Gelbfärbung der salzartigen Verbindungen ergibt sich aus der chinoiden Struktur. Im alkalischen Milieu liegt die enolisierte chinoiden Form XIV b vor, während die farblose neutrale Verbindung die Diketo-piperazin-Form XIV a besitzt. In schwefelsaurer Lösung lagern sich zwei Protonen an unter Bildung der chinoiden Form XIV c.



Reaktionen an der rinständigen Methylengruppe von I

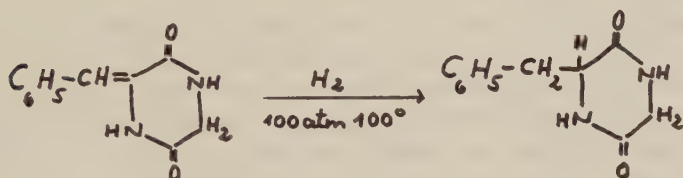
Die Bildung des 3,6-Dibenzyliden-2,5-dioxo-piperazins (XIV) aus dem Diketo-piperazin und Benzaldehyd lässt erwarten, dass sich auch das 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I) mit Benzaldehyd zu XIV weiterkondensieren lässt. Dies gelingt auch ohne Schwierigkeit unter den Bedingungen der Erlenmeyer-Synthese, was nebenbei auch als Strukturbeweis für I zu werten ist.



Reaktionen an der exocyclischen Doppelbindung von I Hydrierung

Zur Darstellung von α -Aminosäuren aus ungesättigten Diketo-piperazinen wurde von Sasaki die Reaktion mit Jodwasserstoff-Phosphor vorgenommen ⁽⁹⁾. Die vom gleichen Autor angegebene Reduktion von XIV zum 3,6-Dibenzyl-2,5-dioxo-piperazin (Phenyl-alanin-anhydrid) mittels Zink und Eisessig führte im Fall von I nicht zum Erfolg. Selbst zwanzigstündiges Kochen in Eisessig bei ständig wiederholter Zinkzugabe lieferte bei der Aufarbeitung quantitativ das Ausgangsmaterial zurück. Die Doppelbindung in I ist so stabil, dass sie bei Hydrierungsversuchen selbst mit sehr aktiven Katalysatoren bei Raumtemperatur nicht angegriffen wird. Ähnliche Beobachtungen hat Sasaki ⁽⁹⁾ bei Hydrierungsversuchen von XIV gemacht. Erst bei erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur (100°, 100 atm)

lassen sich I und XIV zu 3-Benzyl bzw. 3,6-Dibenzyl-2,5-dioxo-piperazin hydrieren.



I

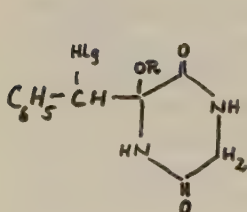
Einwirkung von Halogenen und Hypohalogeniten auf die exocyclische Doppelbindung in I und XIV

Die beiden Verbindungen I und XIV verhalten sich in reinem Chloroform oder in Tetrachlorkohlenstoff gegen Brom völlig indifferent. Ganz andere Verhältnisse ergeben sich bei der Verwendung des in üblicher Weise mit Aethanol stabilisierten Chloroforms als Lösungsmittel. Bei der Bromierung von I wird dabei ein Produkt erhalten, das der Analyse nach ein Additionsprodukt von Äthylhypobromit an I darstellt. Dementsprechend wird bei der Bromierung in Chloroform, dem man verschiedene Alkohole zusetzt, das jeweilige Alkylhypobromit-Anlagerungsprodukt (XIX-XXI) gebildet. In feuchtem Chloroform lagert sich bei der Bromierung unterbromige Säure an. Bei der Bromierung in Eisessig entsteht das Acetylhypobromit-Anlagerungsprodukt (XXII), dessen Acetylgruppe jedoch sehr leicht hydrolysiert wird, sodass man die reine Verbindung nur dann erhält, wenn man dem

Eisessig vor der Bromierung Acetanhydrid zusetzt. Kristallisiert man diese Verbindung aus wasserhaltiger Essigsäure um, so erhält man statt der Acetyl-Verbindung XXII das bereits erwähnte HOBr-Anlagerungsprodukt XVIII.

Die Alkylhypobromit-Anlagerungsprodukte sind sehr beständig, sodass alle Versuche zur Alkoholabspaltung ergebnislos verlaufen sind. Auch das Anlagerungsprodukt der unterbromigen Säure (XVIII) ist bemerkenswert stabil; es gelingt aber durch Erwärmen in Polyphosphorsäure, Wasser abzuspalten, unter Bildung des Bromkörpers (XXVI). Um die Struktur dieser Verbindung exakt zu beweisen, wurde der schon bekannte α -Bromacetamino- β -bromzimtsäure-methylester mit Ammoniak in der gleichen Weise cyclisiert wie III zu I. Das Reaktionsprodukt, das 3- (α -Brombenzyliden)-2,5-dioxopiperazin, erweist sich als identisch mit XXVI. Damit sind die Hypobromitanlagerungsprodukte von I in ihrer Struktur eindeutig bewiesen. Das Bromatom befindet sich also an dem dem Phenylkern benachbarten Kohlenstoffatom, während der Substituent -OR rinständig gebunden ist.

Grundsätzlich wie bei I verläuft die Bromierung bei der Dibenzylidenverbindung XIV. (Siehe Beispiele XXIII und XXIV).



XVI Hlg = Cl

R = - CH₃

XVII

R = n - C₄H₉

XVIII Hlg = Br

R = - H

XIX

R = - CH₃

XX

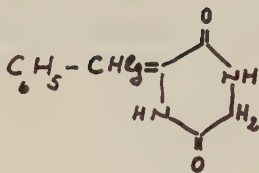
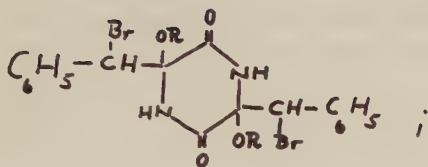
R = - C₂H₅

XXI

R = n - C₄H₉

XXII

R = - COCH₃



XXIII R = - CH₃

XXIV R = - n - C₄H₉

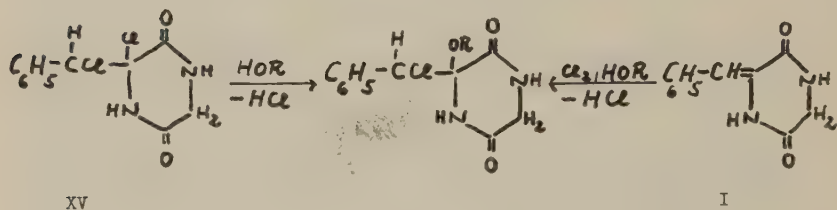
XXV Hlg = - Cl

XXVI Hlg = - Br

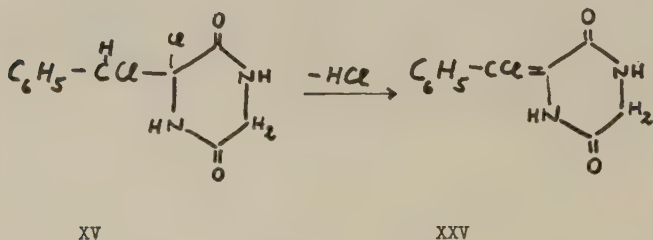
Zunächst wurden bei diesen merkwürdigen Halogenierungsreaktionen räumliche Hinderungsgründe für die Anlagerung von zwei Bromatomen an die Doppelbindung vermutet, zumal die Chlorierungsversuche im Tetra-chlorkohlenstoff die Anlagerung von zwei Chloratomen ergaben, die einen wesentlich geringeren Raum beanspruchen als zwei Bromatome. Die Nachprüfung an dem Kalottenmodell zeigte jedoch, dass räumliche Hinderungsgründe für die Anlagerung von zwei Bromatomen in diesem Fall nicht zutreffen, und dass deshalb polare Gründe für die Halogenierungs-verhältnisse massgebend sein müssen.

Offenbar werden nur dann stabile Produkte erhalten, wenn bei den Halo-genierungen neben dem Angriff des Halogenkations ein stark negativer Partner an der Reaktion teilnimmt, wozu die verhältnismässig schwache negative Ladung des Bromanions nicht ausreicht. Es wird so auch erklär-lich, dass bei der Chlorierung in Gegenwart von Alkoholen statt des schwächer negativen Chloranions, der stärker negative Alkoxyrest in Reaktion tritt. Fügt man z.B. reinem Chloroform kleine Mengen eines Alkohols, wie Methanol oder n-Butanol bei der Chlorierung von I hinzu, so werden statt des Dichlorproduktes XV

XV die entsprechenden Hypohalogenit - Additionsprodukte XVI und XVII erhalten. Die gleichen Verbindungen entstehen auch, wenn man die Dichlorverbindung XV mit Alkoholen behandelt.

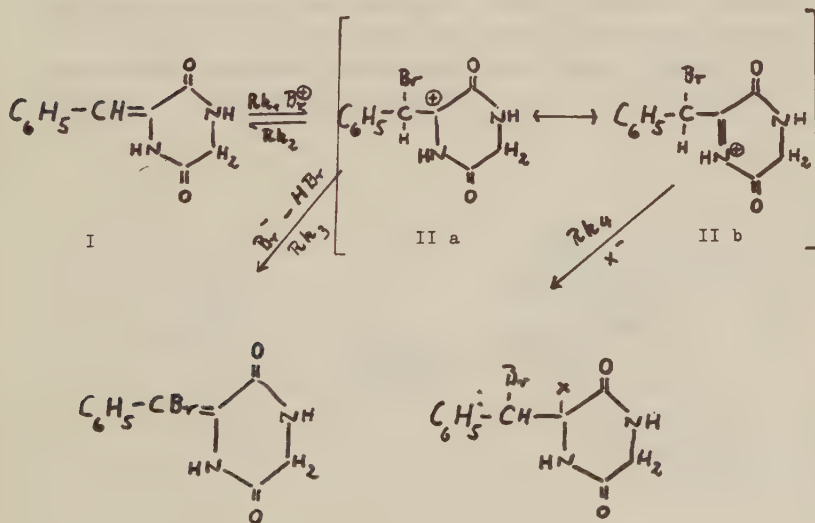


Der Austausch des ringständigen Chloratoms in XV gegen einen Alkoxyrest hat naturgemäss seine Grenzen dort, wo die Raumbeanspruchung des Alkoxyrestes ein Ausmass erreicht, das einen derartigen Ersatz nicht mehr zulässt. Im Gegensatz zum n-But-oxy-Rest wird der wesentlich sperrigere tert.-Butoxy-Rest, wie es auch das Kalottenmodell zeigt, nicht eingebaut. Beim Erwärmen in tert-Butylalkohol wird aus XV Chlorwasserstoff abgespalten unter Bildung des 3-(α -Chlorbenzyliden)-2,5-dioxo-piperazins (XXV).



Die Abspaltung von Chlorwasserstoff aus XV findet auch verhältnismässig schnell spontan statt beim Lagern bei Raumtemperatur, sodass eine Elementaranalyse nicht möglich war.

Zu der eigenartigen, in allen Fällen bevorzugten Hypohalogenitaddition an die Doppelbindung der Benzyliden-diketopiperazine (I und XIV) konnte in der Literatur keine Parallele gefunden werden. Der Reaktionsmechanismus ist schwer zu deuten. Man darf annehmen, dass wie bei Halogenadditionen an Doppelbindungen allgemein so auch hier die Reaktion primär durch einen elektrophilen Angriff des Halogenations ausgelöst wird. Im hier vorliegenden Fall dürfte sich dabei ein resonanzstabilisiertes Zwischenprodukt (IIa - IIb) ausbilden. Hierdurch wird der positive Charakter am C-Atom soweit abgeschwächt, dass das schwach positive Bromanion nicht mehr, das Chloranion weniger leicht als die noch stärker negativen Alkoxy-Reste addiert wird.



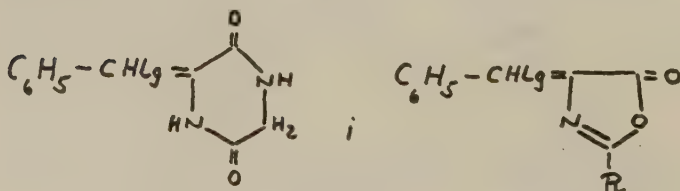
XXVI

XVIII - XXII

Reicht, wie im Falle des Bromanions, die Elektronegativität des einen Reaktionspartners für die Bildung eines hinreichend stabilen Dihalogenproduktes nicht aus, so wird das Ausgangsmaterial zurückgebildet. Dies hat zur Voraussetzung, dass im Zwischenprodukt (IIa-IIb) die C-Br-Bindung schwächer ist als die C-H-Bindung am gleichen C-Atom, sodass die Reaktion Rk 2 den Vorzug vor der Reaktion Rk 3 erlangt.

Reaktionsverhalten der Halogenierungsprodukte von I

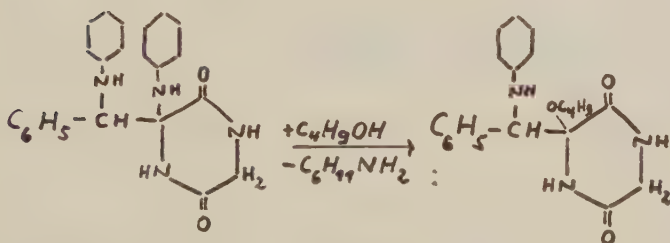
In den ungesättigten Verbindungen XXV und XXVI ist das Halogen recht fest gebunden. Im Vergleich mit ähnlich strukturierten halogenierten Azlactonen z.B. mit 2-Phenyl-4- (α -Brombenzyliden)-oxazolone (5) haben sich jedoch erhebliche Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit des Halogens in diesen beiden Verbindungstypen ergeben.



XXV Hlg = Cl

XXVI Hlg = Br

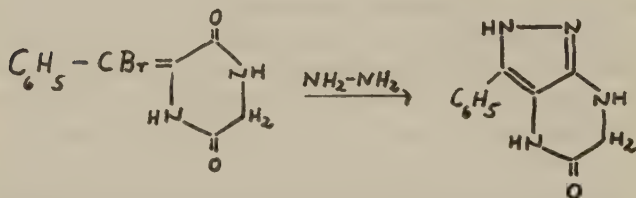
So lässt sich im Gegensatz zum Halogen der angegebenen halogenierten Azlactone das Bromatom in XXVI leicht gegen den Cyclohexylaminrest austauschen. Eigenartigerweise erhält man bei der Aufarbeitung des Produktes, die in Alkoholen vorgenommen wurde, eine Verbindung, in der neben dem Ersatz des Bromatoms gegen den Cyclohexylaminrest eine Anlagerung des betreffenden Alkohols erfolgt ist. Dies lässt vermuten, dass bei der recht anlagerungsfreudigen Verbindung zunächst ein Mol Amin an die Doppelbindung angelagert wird, wodurch dann das Bromatom austauschbar wird. Sekundär würde bei dem Umkristallisieren in Alkoholen der eine Aminrest durch den Alkoxyrest ausgetauscht werden. Um diese Annahme zu prüfen, wurde die bei der Umsetzung von (XXVI) mit Cyclohexylamin aus der Cyclohexylaminlösung ausgefallene Verbindung ohne Umkristallisation analysiert. Die Analyse ergab, dass tatsächlich bei der Umsetzung von (XXVI) mit Cyclohexylamin eine Anlagerung von Cyclohexylamin und ein Austausch des Bromatoms gegen den Cyclohexylrest stattgefunden hat. Beim Umkristallisieren des so erhaltenen 3-Cyclohexylamino-3-(α -Cyclohexyl-aminobenzyl)-2,5-dioxopiperazins (XXVII) in n-Butanol wird das 3-n-Butoxy-3-(α -Cyclohexylaminobenzyl)-2,5-dioxopiperazin (XXVIII) gebildet.



XXVII

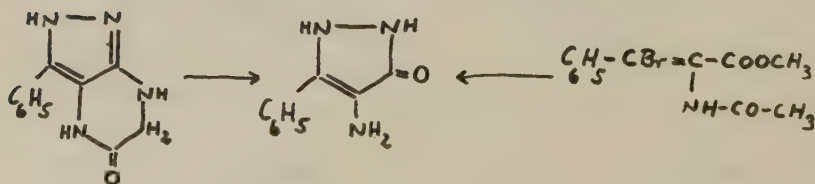
XXVIII

Eigenartig gestaltet sich die Umsetzung von (XXVI) mit Hydrazin, die mit dem Ziel vorgenommen wurde, einen Ringschluss zwischen der exocyclischen Doppelbindung und der nächsten Carbonylgruppe zu erzielen, um auf diese Weise einen Pyrazolring an den Piperazinring anzukondensieren.



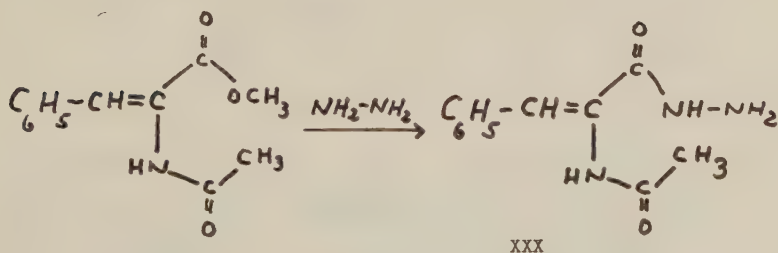
XXVI

Diese Reaktion tritt auch tatsächlich ein, wenn man XXVI mit Hydrazin erhitzt, aber gleichzeitig wird dabei der Piperazinring auf- und der Glycinrest abgespalten. Das Reaktionsprodukt ist das sehr autoxydable 3-Phenyl-4-amino-pyrazolon-(5), das sehr schnell an der Luft zu dem der Rubazonsäure analogen 4-(5-Oxo-3-phenyl-pyrazolidinyliden-(4)-amino)-3-phenyl-pyrazolon-(5) (XXIX) oxydiert wird ⁽²³⁾.



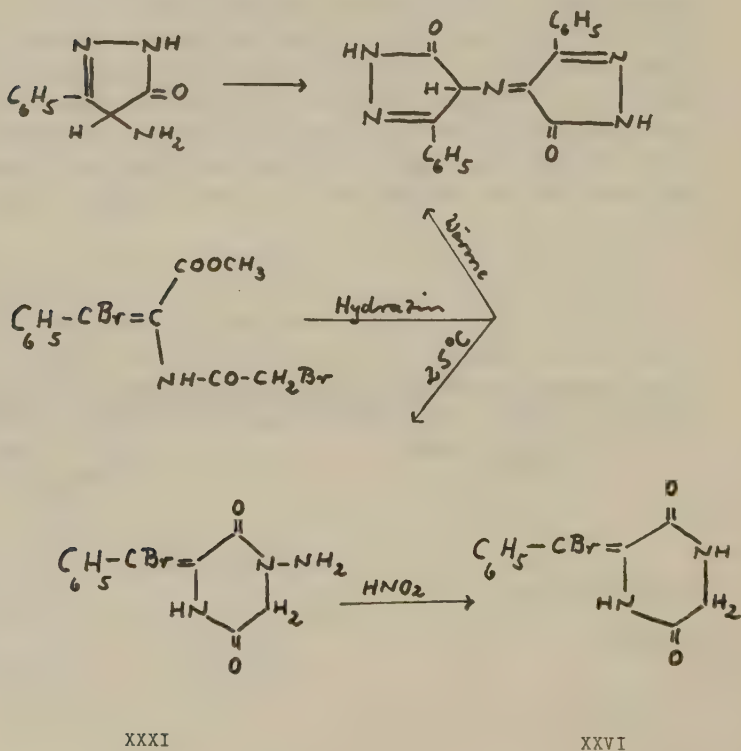


Geht man statt von XXVI von oben erwähnten Alkylhypophalogenit-Additionsprodukten, z.B. von XIX und XX, aus, so erhält man bei der Umsetzung mit Hydrazin ebenfalls das Rubazonsäure-analoge XXIX. Auch die Umsetzung des α -Acetamino- β -bromzimtsäuremethylesters mit Hydrazin führt beim Erhitzen (bei Raumtemperatur findet keine Reaktion statt) zu der gleichen Verbindung (XXIX). Selbst bei Anwendung molarer Mengen des Esters und des Hydrazins gelingt es nicht, ein Zwischenprodukt zu isolieren. Im Gegensatz hierzu wird bei der Umsetzung des bromfreien Esters, des α -Acetamino-zimtsäure-methylesters, mit Hydrazin auch bei langem Kochen mit überschüssigem Hydrazin der Acetylrest nicht abgespalten. Man erhält das in Wasser sehr leicht lösliche Hydrazid des α -Acetamino-zimtsäure. (XXX).



Viel leichter als die bisher genannten Verbindungen, die erst bei höherer Temperatur mit Hydrazin reagieren, lässt sich der α -Brom-acetamino- β -brom-zimtsäuremethylester mit Hydrazin umsetzen. Das Bromatom der Bromacetylgruppe reagiert bereits bei Raumtemperatur. Das Reaktionsprodukt ist das 1-Amino-3-(α -brom-benzyliden)-2,5-dioxo-piperazin (XXXI), dessen Struktur durch Überführung in XXVI mittels salpetriger Säure bewiesen wird.

In der Wärme wird der Dibromester, wie zu erwarten ist, in gleicher Weise wie XXVI zum Rubazonsäure-analogen XXIX abgebaut.

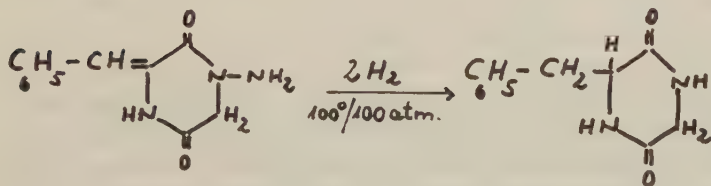


Reaktionsverhalten des 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazins (XI). Verhalten gegen Säuren und Basen

Die basischen Eigenschaften der Aminogruppe in XI sind wegen der Struktur dieser Verbindung als cyclisches Hydrazid so gering, dass XI mit Säuren keine Salze zu bilden vermag und infolge dessen auch in Säuren unlöslich ist. In verdünnten Laugen ist das in sich schwer lösliche XI dagegen leicht löslich. Die alkalische Lösung ist, wie die alkalische Lösung von I, kochbeständig. Durch Säuren wird unverändertes XI wieder ausgefällt.

Hydrierung

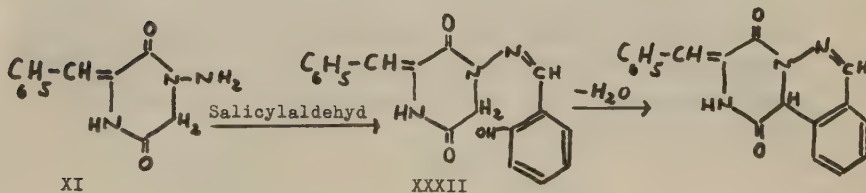
Gegen katalytische Hydrierungseinflüsse ist XI ausserordentlich stabil. Mit hochaktivem Raneynickel wird bei Raumtemperatur überhaupt keine Veränderung erzielt. Erst bei Hochdruckhydrierung (120°, 100 atm) erfolgt neben der Hydrierung der exocyclischen Doppelbindung die hydrogenolytische Abspaltung der N-Aminogruppe unter Bildung des 3-Benzyl-2,5-dioxo-piperazins.



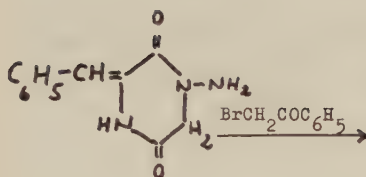
XI

Umsetzungen an der N-Aminogruppe von XI

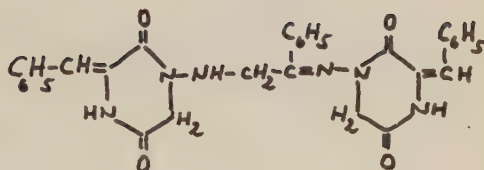
Um die Reaktionsfähigkeit der Aminogruppe zu prüfen, wurden eine Reihe von Umsetzungen an ihr vorgenommen. Die Eliminierung der Aminogruppe durch Salpetrige Säure wurde schon früher erwähnt. Gegen Alkylhalogenide verhält sich XI recht träge. Sogar gegen den reaktionsfähigeren Bromessigester ist XI indifferent. Leicht dagegen reagiert die Aminogruppe mit Carbonylgruppen. So werden mit Aldehyden Hydrazone gebildet, wie z.B. mit Salicylaldehyd das 1-(o-Hydroxybenzyliden-imino)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXII). Diese Verbindung wurde dargestellt, um durch Kondensation der Hydroxygruppe der Salicylaldehydkomponente mit der ringständigen Methylengruppe der Piperazinkomponente einen Ringschluss zu erzielen. Die entsprechenden Versuche sind aber ergebnislos verlaufen.



Bei der Umsetzung von XI mit ω -Bromacetophenon reagiert neben der Carbonylgruppe auch das allerdings stark aktivierte Bromatom. In diesem Sinne setzen sich zwei Mol XI mit einem Mol ω -Bromacetophenon zum 1-(ω -Benzyliden-2,5-dioxo-piperazinyl-(1))-amino-acetophenon-imino)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (ΛΛΛIII) um.



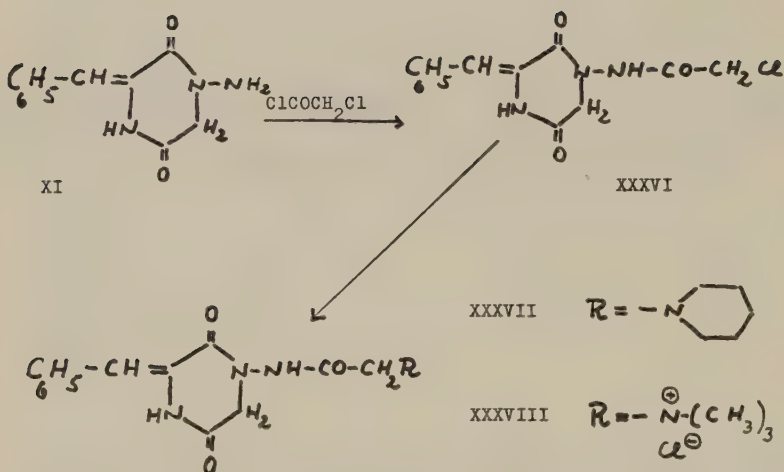
XI



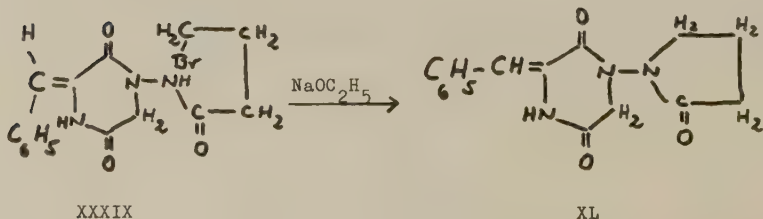
XXXIII

Mit Säurehalogeniden reagiert XI sehr leicht. Zur Charakterisierung wurde aus XI durch Schotten-Baumann-Reaktion mit Benzoylchlorid das 1-Benzamino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXIV) dargestellt. Durch Umsetzung mit Chlorameisensäureester erhält man das 1-Carbaethoxyamino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXV). Diese Verbindung, die man formal als Urethanderivat ansehen könnte, besitzt keine hypnotischen Eigenschaften.

Da in jüngerer Zeit Hydrazin-Derivate als Monoamino-Oxydase-Hemmer interessant geworden sind ⁽²⁴⁾, wurden einige wasserlösliche Acylderivate von XI, das als cyclisches Hydrazinderivat anzusehen ist, synthetisiert. Zu diesem Zweck wurde das durch Einwirkung von Chloressigsäurechlorid auf XI erhaltene 1-Chloracetamino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXVI) mit Aminen umgesetzt. Auf diese Weise wurden das 1- α -piperidyl-1-acetamino)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXVII) und das Chlorid des 1-(α -Trimethylammonio-acet ylamino)-3-benzyliden-2,5-piperazin (XXXVIII) gewonnen.



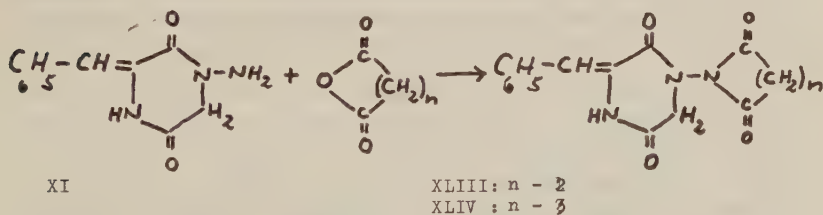
Setzt man XI mit γ -Brombuttersäurechlorid um, so bildet sich erwartungsgemäss bei Raumtemperatur wegen der erwähnten Indifferenz der N-Aminogruppe gegen Alkylhalogenide zunächst das 1-(γ -Brombutyrylamino)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXIX). Die Ringbildungstendenz ist jedoch in diesem Fall so gross, dass bei Erwärmen mit Natriumalkohollösung Cyclisierung zum 1-pyrrolidon-2-yl(1)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XL) eintritt.



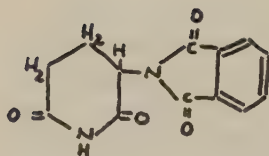
Es ist versucht worden, zum Strukturbeweis XL hydrogenolytisch in α -Pyrrolidon und in β -Benzyl-2,5-dioxo-piperazin durch Druckhydrierung zu spalten. Es wird dabei jedoch unerwarteterweise nur die exocyclische Doppelbindung hydriert, denn der Analyse nach liegt in dem Hydrierungsprodukt das 1-(Pyrrolidon-2-yl-(1))- β -benzyl-2,5-dioxo-piperazin XLI) vor.

Umsetzung von XI mit Säureanhydriden

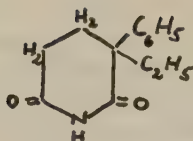
Durch Verschmelzung mit Säureanhydriden liess sich XI in allen Fällen leicht umsetzen. Die Einwirkung von Phthalsäureanhydrid führte zum 1-Phthalimido- β -benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLII). Auf analoge Weise wurden das 1-Succinimido- und das 1-Glutarimido- β -benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLIII und XLIV) durch Verschmelzung von XI mit Bernsteinsäureanhydrid bzw. mit Glutarsäureanhydrid synthetisiert.



Die bekannten hypnotisch wirksamen Glutarimidderivate wie z.B. das α -Phenyl- α -äthyl-glutarimid (Doriden) und das α -Phthalimido-glutarimid (Contergan)



Contergan

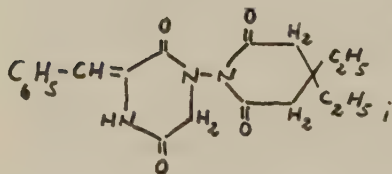


Doriden

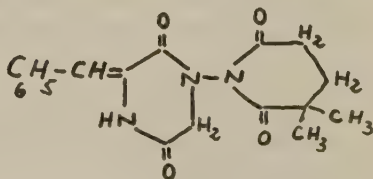
sind nicht am Stickstoff substituiert. Von einfachen N-substituierten Glutarimid-Derivaten wird eine parasymphathicolytische Wirkung erwähnt (25). Es war nicht vorauszusehen, wie sich XLIII und XLIV pharmakologisch verhalten würden.

Beide Verbindungen XLIII und XLIV zeigten nun bei Versuchen an der Maus und im Reisfinkentest nach Hondelink (28) beachtliche hypnotische Wirkung, die im Fall von XLIV die Wirkung des bekannten Doriden (27) übertrifft.

Das Glutarimid-Derivat XLIV zeigte sich im Test dem Succinimid-Derivat XLIII überlegen. Um zur Orientierung einen Substituenteneinfluss im Glutarimidrest auf die pharmakologische Wirkung zu ermitteln, wurde durch Umsetzung von XI mit den entsprechenden Säureanhydriden das 1-(β,β -Diäthylglutarimido)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLV) und das 1-(α,α -Dimethylglutarimido)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLVI) dargestellt.



XLV



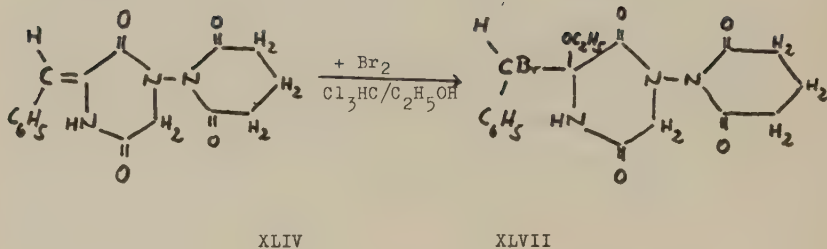
XLVI

Schweizer Forscher hatten im Zuge ihrer umfangreichen Arbeiten über Darstellung und pharmakologische Wirkung von Glutarimiden festgestellt (26), dass das β -Aethyl- β -methyl-glutarimid eine starke Antibarbituratwirkung besitzt, die für postoperative Anwendung (Megimide) praktische Bedeutung erlangt hat (29). Im Gegensatz hierzu zeigt XLV eine bemerkenswerte hohe hypnotische Wirkung, die im Reisfinkentest der des Contergans überlegen ist.

Darstellung von 1-Amino-3-benzyl-2,5-dioxo-piperazinen

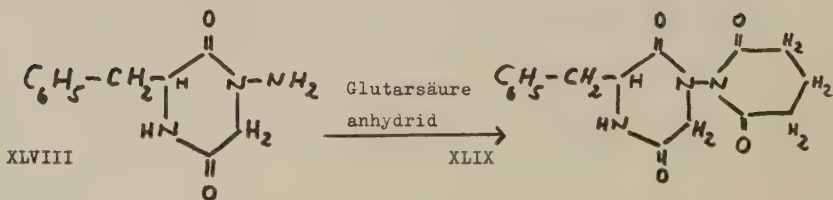
Es erschien interessant, statt der 3-Benzyliden-Derivate des 1-Amino-2,5-dioxo-piperazins entsprechende 3-Benzyl-Derivate zu synthetisieren und diese als Derivate von gesättigten Dipeptiden im Vergleich mit den oben angeführten ungesättigten Verbindungen XLIII und XLV auf ihre hypnotische Wirksamkeit zu prüfen.

Für die Synthese einer derartigen Verbindung ist zunächst eine Bromierung von XLIV in aethanolhaltigem Chloroform durchgeführt worden. Es zeigte sich dabei, dass die Reaktion wunschgemäss ebenso verläuft wie die Bromierung von I. Das Aethyl-hypobromit-Addukt, das 1-Glutarimido-3-aethoxy-3-(α -brom-benzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XLVII) erwies sich zwar als hypnotisch wirksam, aber die erhoffte Wirkungssteigerung durch Einführung des Bromatoms ist nicht eingetreten.

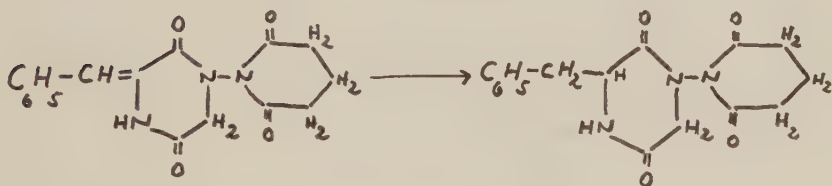


Um die strukturelle Wirkungsabhängigkeit der erwähnten Verbindungen noch weiter zu klären, sollte auch das 1-Glutarimido-3-benzyl-2,5-dioxo-piperazin (XLIX) dargestellt werden.

Eine Möglichkeit zur Synthese von XLIX besteht in der Umsetzung des nach einer neueren Literaturangabe ⁽³⁰⁾ gut zugänglichen α -Bromacetamino- β -phenyl-propionsäure-methylesters mit Hydrazin. Man erhält so analog der Bildung von XI aus III das 1-Amino-3-Benzyl-2,5-dioxo-piperazin (XLVIII). Die Struktur von XLVIII lässt sich wie bei der entsprechenden ungesättigten Verbindung XI durch Abspaltung der N-Aminogruppe mittels salpetriger Säure beweisen, wobei das bekannte 3-Benzyl-2,5-dioxo-piperazin entsteht. Analog der Bildung von XLIV erhält man durch Verschmelzen von XLVIII mit Glutarsäureanhydrid das 1-Glutarimido-3-benzyl-2,5-dioxo-piperazin (XLIX).



Da die Bildung des 1-(Pyrrolidon-2-yl-(1))-3-Benzyl-2,5-dioxo-piperazins (XLI) durch Druckhydrierung aus der entsprechenden ungesättigten Verbindung (XL) die grosse Beständigkeit der N-N-Bindung in diesem Verbindungstyp gezeigt hat, schien es nicht ausichtslos zu sein, die Synthese vom 1-Glutarimido-3-benzyl-2,5-dioxo-piperazin (XLIX) auf gleichem Wege, also durch Druckhydrierung vom ungesättigten XLIV zu versuchen. Tatsächlich erhält man XLIX aus XLIV bei der Druckhydrierung (in Methanol mit vorhydriertem Palladiumchlorür bei 90° und 80 atm.) in fast quantitativer Ausbeute.



XLIV

XLIX

Die pharmakologische Prüfung hat ergeben, dass die Hydrierung der Doppelbindung in XLIV die Wirkung zwar nicht aufgehoben, aber doch weitgehend abgeschwächt hat.

Literaturverzeichnis

- 1 W.S.Ssadirow u.N.D.Zelinsky Biochem.Z. 136 , 241 (1922/7)
- W.S.Ssadirow u.N.D.Zelinsky Biochem.Z. 179 , 326 (1926)
- 2 P.T.Izzo u. S.R.Safir J.Amer.Chem.Soc. 81, 4668 (1959)
- 3 D.K.de Jongh u. E.G.van
Proosdy-Hartzema J.Pharmacy,Pharmakol. 11, 393 (1959)
- 4 E.Abderhalden Naturwiss. 12, 716 (1924)
- H. 265, 23 (1940)
- 5 E.Waldschmidt-Leitz u.Mit- Ber.dtsch.chem.Ges. 58, 1356 (1925)
- arbeiter H. 244, 221 (1956)
- 6 L.N.Akimowa u.N.J.Gawrilow Ber.Akad.Wiss.U.d.S.S.R.
(N.S.) 73, 1189 (1950), 74, 251 (1950)
- Sh.A.Medwedew Biochem. 18, 248 (1953) russ.
- 7 Th.Wieland, in Houben-Weyl Arbeitsmethoden d.org.Chemie
11/2,Seite 380,Georg Thieme-Verlag (1958)
- 8 A.M. Municio An.Real.Soc.espan.Fiscia Quim Ber.
B 51, 469 (1955)
- 9 T.Sasaki Ber.dtsch.Chem.Ges. 54, 163 (1921)
- 10 D.F.Elliot u.Mitarbeiter J.Chem.Soc.(London) 1944, 629
- 11 T.Hashimoto J.Pharm.Soc.Jap. 75,340 (1955)
- 12 H.Uyeda J.Chem.Jap. 64,57 (1943)
- 13 T.Sasaki,T.Hashimoto Ber.dtsch.chem.Ges. 54, 168 (1921)
- 14 E.Fischer u.L.Prizont Rev.assoc.med.argentinia, 69,21 (1955)
- 15 Ph.H.Hidy,E.B.Hodge,V.V.Jung
R.L.Hornet,G.A.Brewer,W.F.Phillips
u.W.F.Runge,H.E.Stavely,A.Pohland,
H.Boaz,H.R.Sullivan J.Amer.Soc. 77, 2345 (1955)
- 16 R.Pfleger u.G.Markert Chem.Ber. 90, 1482 (1957)
- 17 R.Pfleger u.G.Markert Chem.Ber. 90, 1494 (1957)
- 18 H.Stetter u.H.Spangenberg Chem.Ber. 91, 1982 (1958)
- 19 E.Höft u.A.Rieche Angew.Chemie 73, 807 (1961)
- 20 Th.Curtius J.Pr. (2) 92, 102 (1921)
- 21 C.Bülow u.E.Klemann Ber.dtsch.chem.Ges. 40, 4749 (1907)
- V.Pechmann u.Bauer Ber.dtsch.chem.Ges. 42, 669 (1909)
- 22 R.Stolle u.W.Möhring Ber.dtsch.chem.Ges. 37, 3486
- 23 V.Rothenburg J.pr. (2) 51, 62 u. 52, 30

- 24 E.Jucker Fortschritte der Arzneimittel-
forschung Seite 417-590,
Birkhäuser-Verlag 1960
- 25 E.Tagmann, E.Sury u.
K.Hoffmann Helv.chim.Acta 35, 1541 (1952)
E.Tagmann, E.Sury u.
K.Hoffmann Helv.chim.Acta 35, 1235 (1952)
- 26 E.Urech, E.Tagmann u.
E.Sury u. K.Hoffmann Helv.chim.Acta 36, 1809 (1953)
B.M.Iselin u. K.Hoffmann Helv.chim.Acta 37, 178 (1954)
E.Tagmann u. E.Sury Helv.chim.Acta 37, 185 (1954)
- 27 W.Kunz, H.Keller u.
H.Mückter Arzneimittelforschung 6/426 (1956)
- 28 H.Hondelink, Abderhalden Handbuch d.biolog.Arbeitsmethoden
Abt. IV, Teil 7, 1864 (1935)
- 29 E.P. 791644 v. 12.4.1956
P.v.Planta u. M.Klingler Schweiz.Med.Wochenschrift 86, 691
(1956)
- T.C. Somers Nature 178, 996 (1956)
- 30 W.Fones J.Amer.Chem.Soc. 74, 4708 (1952)

Experimenteller Teil

2-Bromomethyl-4-benzal-oxazon (5) (II)

5 g α -Bromacetamino-zimtsäure (17,6 m Mol) ⁽¹⁴⁾ werden in 50 ccm Acetanhydrid 10 Minuten zum Sieden erhitzt. In dieser Zeit hat sich die Substanz unter Gelbfärbung völlig gelöst. Man destilliert das Acetanhydrid bei 12 Torr im Wasserbad ab und saugt den zurückbleibenden Kristallbrei auf der Nutsche sofort ab. Er wird mit wenig Methanol gewaschen und aus Benzol oder Acetanhydrid umkristallisiert. In beiden Fällen kristallisiert das reine 2-Bromomethyl-4-benzal-oxalon (5) in derben Prismen vom Schmp. 120°.

Ausbeute: 3,2g = 68% der Theorie

Löslichkeit:

leicht löslich in Methanol, Äther, Chloroform,

löslich in Benzol, Acetanhydrid,

sehr wenig löslich in Petroläther.

C₁₁H₈Br N O₂

MG 266,1

x)

% C gef.	50,17	ber.	49,85	Einw.	2,980 mg	5,433 mg	CO ₂
% H	3,22		3,03		2,980 mg	0,857 mg	H ₂ O
% N	5,34		5,07		2,980 mg	0,141 ccm	N ₂ 24,8°/748 mm Hg
% Br	29,99		30,03		5,264 mg	1,976 ccm	n AgNO ₃

α -Bromacetamino-zimtsäure-methylester (III)

5 g α -Bromacetamino-zimtsäure (17,6 m Mol) werden in 25 ccm Acetanhydrid zum Sieden erhitzt bis alles gelöst ist, wofür ca. 10 Min. erforderlich sind. Anschliessend wird das Acetanhydrid abdestilliert.

x) Alle Analysen wurden durchgeführt vom Mikroanalytischen Laboratorium Dr. F Pascher Bonn.

Das auskristallisierende Azlakton der α -Bromacetamino-zimtsäure wird, ohne es zu isolieren, in 20 ccm siedendem Methanol gelöst. Zu der Lösung gibt man 10 ccm einer 0,5 % igen methanolischen NaOH und erhitzt weitere 10 Min. zum Sieden. Die erkaltete Lösung giesst man anschliessend auf 100 ccm Eiswasser.

Der häufig nur sehr langsam kristallisierende Ester wird je nach Schnelligkeit des Kristallisierens nach 3 - 6 Stunden abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Aus Wasser (unter Zusatz von Kohle) kristallisiert der Ester in langen, farblosen Nadeln, die bei 124° schmelzen.

Ausbeute: 3,4 g = 65 % der Theorie

Fp 124°

Löslichkeit:

leicht löslich in Methanol, Äther, Chloroform,

löslich in Benzol, heissem Wasser,

sehr wenig löslich in Petroläther.

$C_{12}H_{12}O_3NBr$

MG 298,1

% C ber.	48,35	gef.	48,57	Einw.	3,014 mg	5,364 mg	CO ₂
% H	4,04		4,24		3,014 mg	1,143 mg	H ₂ O
% N	4,70		4,67		3,330 mg	0,147 ccm	N ₂ 25°/476 Hg
% Br	26,82		26,31		3,878 mg	1.286 ccm	0,01 n AgNO ₃

3-Benzyliden-2,5-diketo-piperazin (I)

a) Aus α -Bromacetamino-zimtsäure-methylester

In eine Lösung von 4 g α -Bromacetamino-zimtsäure-methylester (III)

(13,3 m Mol) in 30 ccm Methanol wird 10 Min. lang Ammoniakgas eingeleitet, wobei starke Erwärmung eintritt. Das dabei ausfallende 3-Benzyliden-2,5-diketo-piperazin wird nach 30 Min. abgesaugt und mit Methanol und Wasser gewaschen. In die methanolische Mutterlauge leitet man nochmals einige Minuten Ammoniak ein. Nach Stehen über Nacht wird das restliche entstandene I abgesaugt.

Aus Butanol erhält man kleine, filzige Nadeln, die sich bei 263° (Braunfärbung und Blasenbildung) zersetzen.

Ausbeute: 2,1 g = 78% der Theorie

Fp 263° Zers.

b) aus α -Bromacetaminosäure

5g α -Bromacetaminosäure (17,6 m Mol) werden in 50 ccm Acetanhydrid 10 Min. lang zum Sieden erhitzt. Das Acetanhydrid wird darauf vollständig im Vakuum (12 Torr) auf dem Wasserbad abdestilliert. Den Rückstand löst man durch Erwärmen in 30 ccm Methanol. In die heisse Lösung leitet man 5 Minuten lang einen lebhaften Ammoniakstrom ein. Nach Stehen über Nacht wird nochmals unter Erwärmen Ammoniak eingeleitet. Nach weiterem zweitägigen Stehen wird das ausgefallene I abgesaugt und mit Methanol und Wasser gewaschen.

Ausbeute: 2,5 g = 70 % der Theorie

Löslichkeiten:

löslich in n/1 NaOH, Eisessig, n-Butanol,
sehr wenig löslich in Methanol, Wasser, Chloroform,
unlöslich in Äther, Petroläther, Benzol.



MG 202,2

% C ber.	65,33	gef.	65,33	Einw.	2,982 mg	7,138 mg	CO ₂
% H	4,98		5,18		2,982 mg	1,380 mg	H ₂ O
% N	13,86		13,62		3,248 mg	0,379 ccm	N ₂ 26,9°/744 mm Hg

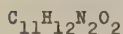
Druckhydrierung von 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I)
zum 3-Benzyl-2,5-dioxo-piperazin

1 g 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (5 Mol) wird in 500 ccm Methanol suspendiert und mit einer Spatelspitze aktiviertem PdCl_2 im Autoklaven bei 100° und 100 atm. 5 Stunden lang hydriert.

Anschliessend wird die Lösung unter Zugabe von etwas Kohle filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Den Rückstand versetzt man mit wenig Wasser und kristallisiert aus Wasser - Methanol 1 : 1 um.

Der Schmelzpunkt beträgt 270° (Zers.) wie in der Literatur angegeben.

Ausbeute: 0,87 g = 87 % der Theorie



MG 204,2

% C ber.	64,70	gef. 64,76	Einw. 2,995 mg	7,107 mg	CO_2
% H	5,93	5,91	2,995 mg	1,581 mg	H_2O
% N	13,72	13,68	2,948 mg	0,363 ccm	N_2 26,9 $^\circ$ /742 Hg

Saure Hydrolyse von 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I)

1 g 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I) (5 m Mol) werden in 10 ccm 15 % iger Salzsäure suspendiert und 1 Std. lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Aus der klaren Lösung kristallisiert beim Abkühlen die Phenylbrenztraubensäure in grossen plättchenförmigen Kristallen aus. Nach 2 Std. wird abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Der Schmelzpunkt beträgt 154° . Mit authentischem Material gab es keine

Schmelzpunkt-Depression.

Ausbeute: 0,7 g = 87 % der Theorie

α -Hydroxyacetamino-zimtsäure-cyclohexylamid (IV)

0,5 g 3-Benzyliden-2,5-dioxo-oxazin (1,4) (2,5 m Mol) wird in 25 ccm Toluol suspendiert und mit 0,6 ccm Cyclohexylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch erhitzt man 12 Stunden lang am Rückflusskühler unter Einschaltung eines Wasserfängers. Nach 2 Stunden löst sich die Substanz allmählich auf. Bei weiterem Kochen beginnt das α -Hydroxyacetamino-zimtsäure-cyclohexylamid (IV) sich langsam abzuscheiden. Beim abkühlen fällt es fast quantitativ in kleinen Kristallen aus.

Beim Umkristallisieren aus 50 % iger Essigsäure werden kleine viereckige Platten erhalten, die bei 230° schmelzen.

Ausbeute: 0,45 g = 60 % der Theorie

Löslichkeiten:

löslich in Äthanol, Eisessig, Benzol,
schwer löslich in Wasser, Toluol,
praktisch unlöslich in Petroläther, Äther.



MG 302,4

% C ber.	67,53	gef.	67,48	Einw.	3,095 mg	7,653 mg	CO ₂
% H	7,33		7,25		3,095 mg	2,066 mg	H ₂ O
% N	9,27		9,17		2,994 mg	0,242 ccm	N ₂ 25,3°/760 mm Hg

1-Cyclohexyl-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (V)

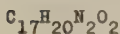
Eine Lösung von 2 g α -Bromacetamino-zimtsäure-methylester (III) (6,7 m Mol) in 10 ccm Methanol wird tropfenweise mit 0,5 ccm Cyclohexylamin versetzt. Es tritt eine sehr starke Reaktion ein, bei der sich die Lösung unter Erwärmen braun färbt. Nach 12 stündigem Stehen werden die ausgefallenen derben Kristalle abgesaugt und mit wenig Wasser und Methanol gewaschen.

Aus 50 % iger Essigsäure umkristallisiert erhält man das 1-Cyclohexyl-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin in dünnen Plättchen vom Schmelzpunkt 147°.

Ausbeute: 1,6 g = 84,2 % der Theorie

Löslichkeiten:

leicht löslich in Eisessig, Benzol, Methanol, Äthanol,
schwer löslich in Wasser, Petroläther



MG 284,3

% C ber.	71,81	gef.	71,96	Einw.	2,840 mg	7,488 mg	CO ₂
% H	7,09		6,86		2,840 mg	1,741 mg	H ₂ O
% N	9,85		10,16		3,053 mg	0,275 ccm	N ₂ 25,8°/751 mm Hg

1-(β -Hydroxyäthyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (VI)

3 g α -Bromacetamino-zimtsäure-methylester (III) werden in 20 ccm

Äthanol gelöst und mit der doppelt molaren Menge (1,2 g) Äthanolamin in der Kälte versetzt. (Wird ein grösserer Überschuss an Äthanolamin genommen, so entsteht ein sirupöses Reaktionsprodukt, das sehr schlecht zur Kristallisation zu bringen ist). Nach 5 Stunden saugt man die derben Kristalle, die sich an der Gefässwandung gebildet haben ab und wäscht sie mit Äthanol und Äther nach. Aus Äthanol erhält man das reine 1-(β -Hydroxyäthyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin in grossen Prismen, die bei 132° schmelzen.

Ausbeute: 1,8 g = 73 % der Theorie

Löslichkeiten:

löslich in Benzol, Äthanol, Wasser Chloroform, Essigester,
sehr wenig löslich in Äther, Petroläther.



MG 246,3

% C ber.	63,40	gef.	63,60	Einw.	3,042 mg	7,089 mg	CO ₂
% H	5,73		5,76		3,042 mg	1,567 mg	H ₂ O
% N	11,37		11,36		3,305 mg	0,324 ccm	N ₂ 24,4 ^o /767 mm Hg

1-(β -Chloräthyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (VII)

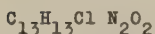
4 g 1-(β -Hydroxyläthyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (VI) (16,2 m Mol) werden in 50 ccm Benzol suspendiert und mit 2 ccm COCl₂ versetzt. Man erhitzt 30 Min. auf dem Wasserbad zum Sieden, wobei die Substanz unter starker HCl-Entwicklung in Lösung geht. In die

noch warme Lösung gibt man 15 ccm Petroläther. Aus der zunächst noch milchig-trüben Lösung kristallisiert nach kurzer Zeit das 1-(β -Chloräthyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (VII) in kleinen Plättchen aus. Man saugt die Kristalle nach 1 Stunde ab und kristallisiert aus n-Propanol um. Die regelmässigen quadratischen Platten schmelzen bei 152°.

Ausbeute: 3,2 g = 74,4 % der Theorie

Löslichkeiten:

leicht löslich in Methanol, Äthanol,
wenig löslich in Wasser, Benzol, Äther,
unlöslich in Petroläther



MG 264,7

% C ber.	58,98	gef.	59,15	Einw.	2,536 mg	6,497 mg	CO ₂
% H	4,95		5,17		2,536 mg	1,172 mg	H ₂ O
% N	10,59		10,34		2,979 mg	0,266 ccm	N ₂ 24,4°/767 mm Hg
% Cl	13,40		13,29		2,823 mg	1,057 ccm	0,01 n AgNO ₃

1-(β -Piperidyl-(1)-äthyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (VIII)

1 g 1-(β -Chloräthyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (VII) (3,8 m Mol) wird in 5 ccm Piperidin 15 Minuten lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten fällt Piperidinhydrochlorid in feinen Nadeln aus. Es wird abgesaugt und das Filtrat im Vacuum zur Trockne eingeengt. Der Zurückbleibende ölige Rückstand wird mit Wasser digeriert und anschliessend mit Isopropanol zur Kristallisa-

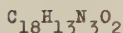
tion gebracht.

Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Isopropanol unter Zusatz von Kohle erhält man das 1-(β -Piperidyl-(1)-äthyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (VIII) in farblosen viereckigen Plättchen, die bei 142° schmelzen.

Ausbeute: 0,8 g = 67,5 % der Theorie

Löslichkeiten:

leicht löslich in Benzol, Eisessig,
wenig löslich in Isopropanol, Petroläther, Äther,
sehr wenig löslich in Wasser



MG 313,4

% C ber.	68,98	gef. 69,14	Einw. 2,987 mg	7,568 mg	CO ₂
% H	7,40	7,55	2,987 mg	2,016 mg	H ₂ O
% N	13,41	13,57	3,052 mg	0,360 ccm	N ₂ 24,5°/760 mm Hg

Löst man die Substanz (VIII) in abs. Äthanol und leitet trockenes HCl - Gas ein, so bildet sich das Hydrochlorid. Bei Zugabe der doppelten Menge Äther zur alkoholischen Lösung fällt das Hydrochlorid des 1-(β -Piperidyl-(1)-äthyl-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin in farblosen kleinen Kristallen aus. Der Schmelzpunkt liegt bei 221°.

1-(β -Phenyl-äthyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (IX)

1 g α -Bromacetamino-zimtsäure-methylester (III) (3,4 m Mol) wird in 10 ccm Methanol gelöst und tropfenweise mit 0,82 g β -Phenyl-äthylamin (6,8 m Mol) versetzt. Die Lösung färbt sich unter starker Erwärmung leicht bräunlich. Auf Zusatz von einigen ccm Äther beginnt das 1-(β -Phenyläthyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (IX) an der Gefäßwandung zu kristallisieren. Nach etwa 3-4 Stunden werden die Kristalle auf der Nutsche gesammelt und mit Äther gewaschen. Aus Acetanhydrid bekommt man kleine quadratische Plättchen, die bei 172° schmelzen. Aus Äthanol kristallisiert die Substanz in Prismen.

Ausbeute: 0,7 g = 68 % der Theorie

Fp. 172°

Löslichkeiten:

löslich in Chloroform, Essigsäure,
schwer löslich in Acetanhydrid, Äthanol, Wasser,
unlöslich in Äther, Petroläther, Benzol

$C_{19}H_{18}N_2O_2$

MG 306,4

% C ber.	74,48	gef.	74,18	Einw.	2,840 mg	7,719 mg	CO ₂
% H	5,93		5,78		2,840 mg	1,466 mg	H ₂ O
% N	9,15		9,11		2,987 mg	0,241 ccm	N ₂ 25°/749 mm Hg

1-Hydroxy-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (X)

1 g Hydroxylaminhydrochlorid wird mit einer Lösung von 0,33 g Natrium

in 10 ccm Äthanol versetzt. Das ausfallende Kochsalz wird abfiltriert und das Filtrat mit einer Lösung von 2 g α -Bromacetamino-zimtsäuremethylester (III) (6,7 m Mol) in 5 ccm Äthanol vereinigt. Unter starker Erwärmung fällt das Reaktionsprodukt (X) in feinen Nadeln aus. Nach 30 Minuten werden sie abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und aus 50 % iger Essigsäure umkristallisiert. Die farblosen dünnen Nadeln schmelzen bei 230° .

Ausbeute: 0,85 g = 58 % der Theorie

Fp. 230°

Löslichkeiten:

löslich in Äthanol, Eisessig, Chloroform,
sehr wenig löslich in Wasser, Benzol.

$C_{11}H_{10}N_2O_3$

MG 218,2

% C ber.	60,55	gef. 60,54	Einw.	2,808 mg	6,229 mg	CO ₂
% H	4,62	4,36		2,808 mg	1,093 mg	H ₂ O
% N	12,83	12,79		3,200 mg	0,362 ccm	N ₂ 25,7°/750 mm Hg

1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XI)

2 g α -Bromacetamino-zimtsäuremethylester (III) (6,7 m Mol) werden in 30 ccm Methanol gelöst und mit 0,66 g 100 % igem Hydrazinhydrat (13,4 m Mol) versetzt. Die Lösung erwärmt sich unter Gelbfärbung ziemlich stark. Nach einigen Minuten fallen grossflächige, plattenförmige Kristalle aus, die nach einer Stunde abgesaugt und mit Wasser und Methanol gewaschen werden.

Aus Äthanol erhält man das reine 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XI) in gänzenden, plattenförmigen Kristallen, die bei 209° schmelzen.

Ausbeute: 1,1 g = 76 % der Theorie

Fp. 209°

Löslichkeiten:

löslich in Eisessig, n/l Lauge, Butanol,
sehr wenig löslich in Äthanol, Chloroform, Benzol, Wasser,
unlöslich in Petroläther, Äther.

$C_{11}H_{11}N_3O_2$

MG 217,2

% C ber.	60,82	gef. 61,07	Einw.	3,034 mg	6,790 mg	CO ₂
% H	5,10	5,42		3,034 mg	1,469 mg	H ₂ O
% N	19,35	19,17		3,261 mg	0,553 ccm	N ₂ 24,5°/749 mm Hg

1-Anilino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XII)

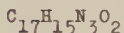
1 g α -Bromacetamino-zimtsäure-methylester (III) (3,3 m Mol) wird in 15 ccm Methanol gelöst und mit der doppelten molaren Menge Phenylhydrazin versetzt. Nach 12 stündigem Stehen setzt sich ein öliges Produkt ab, das nach dem Anreiben mit einem Glasstab durchkristallisiert. Der gelbliche halbkristalline Niederschlag wird scharf abgesaugt und mit Wasser und Methanol gewaschen. Aus Butanol erhält man das 1-Anilino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XII) in farblosen Prismen.

Ausbeute: 0,7 g = 71 % der Theorie

Fp. 235°

Löslichkeiten:

löslich in Eisessig, siedendem Butanol,
sehr wenig löslich in Äthanol, Chloroform, Benzol, Wasser,
unlöslich in Äther, Petroläther.



MG 293,3

% C ber.	69,61	gef. 69,78	Einw.	3,065 mg	7,837 mg	CO ₂
% H	5,16	5,44		3,065 mg	1,490 mg	H ₂ O
% N	14,33	14,10		3,190 mg	0,396 ccm	N ₂ 24,4°/752 mm Hg

1-Urei do-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XIII)

3 g α -Bromacetamino-zimtsäure-methylester (III) (11 m Mol) werden in 10 ccm Methanol in der Wärme gelöst und mit 0,3 g Semicarbazid (40 m Mol) versetzt. Nach 12 Stunden stehen beginnt das 1-Ureido-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin in winzigen gelben Kristallen auszufallen. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Äther gewaschen.

Durch Umkristallisieren aus Methanol unter Zusatz von Kohle erhält man farblose, viereckige Platten, die bei 246° schmelzen.

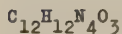
Ausbeute: 1,4 g = 53,6 % der Theorie

Fp. 246°

Löslichkeiten:

löslich in Äthanol, Wasser, Eisessig,

sehr wenig löslich in Benzol, Chloroform, Petroläther, Äther,
Essigester.



MG 260,3

Aus der Mutterlauge lassen sich durch Fällen mit Äther weitere 0,3 g gewinnen, sodass die Ausbeute auf 66 % der Theorie gesteigert werden kann.

% C ber.	55,35	gef.	55,28	Einw.	3,058 mg	6,195 mg	CO ₂
% H	4,65		4,69		3,058 mg	1,280 mg	H ₂ O
% N	21,51		21,30		3,032 mg	0,579 ccm	N ₂ 26,4°/743 mm Hg

3,6-Dibenzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XIV) aus 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin

1 g 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I) (5 m Mol) wird mit 0,75 g Benzaldehyd⁽⁹⁾ und 0,5 g Natriumacetat in 3 ccm Acetanhydrid eine Stunde am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt, wobei sich die Lösung dunkelbraun färbt. Beim Erkalten fällt das Reaktionsprodukt in kleinen gelblichen Plättchen aus. Man saugt die Kristalle ab und wäscht mehrmals mit Eisessig und Wasser. Aus Eisessig umkristallisiert erhält man das 3,6-Dibenzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XIV) in fast farblosen Plättchen, die sich bei 296° zersetzen.

Der Mischschmelzpunkt mit einer Substanz, die aus 2,5-Dioxo-piperazin durch Kondensation mit Benzaldehyd hergestellt wurde⁽⁹⁾, gab keine Depression.

Ausbeute: 0,95 g = 72 % der Theorie

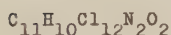
3-(α -Chlorbenzyl)-3-chlor-2,5-dioxo-piperazin (XV)

In eine Suspension von 1 g 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I) in Tetrachlorkohlenstoff leitet man 2 Minuten lang einen Chlorstrom. Dabei löst sich die Substanz, doch fällt aus der klaren Lösung schon nach kurzer Zeit das Reaktionsprodukt flockig aus. Nach 30 Minuten wird der Niederschlag abgesaugt, mit Äther gewaschen und über Ätzkali im Vacuumexiccator getrocknet.

Der Schmelzpunkt der Substanz ist nicht genau festzustellen. Bei 200° tritt Braunfärbung auf, die sich bis 250° verstärkt; dann tritt totale Verkohlung ein.

Beim Stehen der Substanz im geschlossenen Gefäß waren nach 12 Stunden erhebliche Mengen HCl abgespalten. Auf eine Analyse wurde verzichtet.

Ausbeute: 1,1 g = 81 % der Theorie



MG 273,1

3-(α -Chlorbenzyl)-3-methoxy-2,5-dioxo-piperazin (XVI) aus

3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I)

2 g 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I) (9,9 m Mol) werden fein verrieben und in 30 ccm Äthanolfreiem trockenem Chloroform, dem 1 ccm Methanol zugefügt wurden, suspendiert. In die warme Suspension leitet man ca. 2 Minuten lang einen getrockneten Chlorstrom ein. Es entsteht für kurze Zeit eine klare Lösung, aus der aber gleich darauf nadelförmige Kristalle ausfallen. Nach 30 Minuten werden sie abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Das reine 3-(α -Chlorbenzyl)-3-methoxy-2,5-dioxo-piperazin (XVI) schmilzt bei 224° unter Zersetzung.

Ausbeute: 1,8 g = 68 % der Theorie

Fp. 224° (zers.)

Löslichkeiten:

löslich in Eisessig,

sehr wenig löslich in Wasser, Chloroform, n-Butanol,

unlöslich in Äthanol, Äther, Benzol, Petroläther, Essigester.

$C_{12}H_{13}Cl N_2O_3$

MG 268,7

% C ber.	53,64	gef. 53,73	Einw. 3,039 mg	5,984 mg	CO ₂
% H	4,88	5,00	3,039 mg	1,356 mg	H ₂ O
% N	10,42	10,22	3,066 mg	0,277 ccm	N ₂ 26,8°/755 mm Hg
% Cl	13,20	12,99	3,230 mg	1,182 ccm	0,01 n AgNO ₃

3-Butoxy-3-(α -chlorbenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XVII)

Löst man 1 g des Dichlorproduktes (XV) in 30 ccm siedendem n-Butanol, so fällt beim Abkühlen das 3-Butoxy-3-(α -chlorbenzyl)-2,5-dioxo-piperazin aus. Der Zersetzungspunkt der farblosen Nadeln liegt bei 206°.

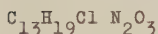
Ausbeute: 0,95 g = 82 % der Theorie

Löslichkeiten:

löslich in Eisessig,

sehr wenig löslich in n-Butanol, Äthanol, Chloroform,

praktisch unlöslich in Äther, Petroläther, Wasser, Benzol.



MG 310,8

% C ber.	57,99	gef.	57,72	Einw.	2,879 mg	6,128 mg	CO ₂
% H	6,17		6,07		2,879 mg	1,572 mg	H ₂ O
% Cl	11,41		11,36		2,829 mg	0,905 ccm	0,01 n AgNO ₃
% N	9,02		8,76		2,954 mg	0,224 ccm	N ₂ 25,5°/768 mm Hg

3-Hydroxy-3-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XVIII)

1 g 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I) (4,9 m Mol) wird in 10 ccm 98 % iger Essigsäure in der Wärme gelöst und mit 0,78 g Brom (4,9 m Mol) versetzt. Nach etwa 10 Minuten verschwindet die Bromfarbe und es tritt HBr-Entwicklung ein. Nach Abdestillieren des Eisessigs im

Vakuum wird der Rückstand in Wasser aufgeschwämmt und abgesaugt.

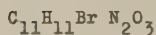
Aus Butanol erhält man das 3-Hydroxy-3-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XVIII) in kleinen Plättchen, die bei 178° unter Zersetzung schmelzen.

Ausbeute: 0,9 g = 61 % der Theorie

Fp. 178° Zers.

Löslichkeiten:

schwer löslich in Butanol, Eisessig, Acetanhydrid,
unlöslich in Äther, Benzol, Petroläther.



MG 299,1

% C ber.	44,16	gef.	43,95	Einw.	2,864 mg	4,613 mg	CO ₂
% H	3,71		3,79		2,864 mg	0,971 mg	H ₂ O
% N	9,37		9,54		3,024 mg	0,259 ccm	N ₂ 26,9°/744 mm Hg
% Br	26,72		26,79		3,151 mg	1,057 ccm	0,01 n AgNO ₃

3-Methoxy-3-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XIX)

Eine zum Sieden erhitzte Suspension von 3 g 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I) (15 m Mol) wird in 50 ccm reinem Chloroform, dem 1 ccm Methanol zugesetzt wurde, in der Wärme mit 2,4 g Brom (15 m Mol) versetzt. Es entsteht eine klare Lösung, aus der gleich darauf das 3-Methoxy-3-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XIX) ausfällt, das nach 30 Minuten abgesaugt und mit Methanol gewaschen wird.

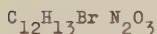
Aus Butanol erhält man XIX in kleinen weissen Nadeln, die bei 200° unter Zersetzung schmelzen.

Ausbeute: 2,9 g = 62,5 % der Theorie

Fp. 200° Zers.

Löslichkeiten:

wenig löslich in Butanol, Eisessig,
sehr wenig löslich in Chloroform, Wasser, Tetrachlorkohlenstoff,
unlöslich in Äther, Benzol, Petroläther.



MG 313,1

% C ber.	46,02	gef.	46,32	Einw.	2,885 mg	4,897 mg	CO ₂
% H	4,19		4,47		2,885 mg	1,152 mg	H ₂ O
% N	8,95		8,92		3,199 mg	0,255 ccm	N ₂ 24,4°/741 mm Hg
% Br	25,51		25,61		3,421 mg	1,077 ccm	0,01 n/AgNO ₃

3-Äthoxy-3-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XX)

2 g 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I) (9,9 m Mol) werden in 50 ccm äthanolhaltigem, wasserfreiem Chloroform suspendiert und in der Wärme mit 3,2 g (20 m Mol) Brom versetzt. Es entsteht zunächst eine klare Lösung, aus der das entstandene 3-Äthoxy-3-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XX) flockig ausfällt. Nach 10 Minuten wird der Niederschlag abgesaugt und mit Äthanol gewaschen.

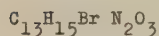
Aus Äthanol erhält man kleine weisse Nadeln, die bei 174° unter Zersetzung schmelzen.

Ausbeute: 2 g = 62 % der Theorie

Fp. 174° Zers.

Löslichkeiten:

löslich in Eisessig, Acetanhydrid,
wenig löslich in Äthanol, Butanol,
sehr wenig löslich in Wasser, Äther, Chloroform.



MG 327,2

% C ber.	47,74	gef. 48,01	Einw. 3,109 mg	5,470 mg	CO ₂
% H	4,62	4,71	3,109 mg	1,317 mg	H ₂ O
% N	8,47	8,52	3,270 mg	0,250 ccm	N ₂ 28,9°/750 mm Hg
% Br	24,43	24,44	3,093 mg	0,946 ccm	0,01 n/AgNO ₃

3-n-Butoxy-3-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XXI)

0,5 g 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I) (2,5 m Mol) wird in 30 ccm n-Butanol in der Wärme gelöst und mit 0,1 ml Brom versetzt. Nach 10 Minuten wird das n-Butanol bis auf 10 ccm im Vacuum entfernt. Beim Abkühlen fällt das bromierte Produkt (XXI) in filzigen Kristallen aus. Es wird abgesaugt und aus n-Butanol umkristallisiert. Die büschelförmig angeordneten Nadeln schmelzen bei 172° unter Zersetzung.

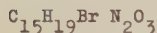
Ausbeute: 0,62 g = 70 % der Theorie

Fp. 172° Zers.

Löslichkeiten:

löslich in Eisessig,
wenig löslich in Butanol, Chloroform,
sehr wenig löslich in Methanol, Äthanol, Benzol, Wasser

unlöslich in Äther, Petroläther.



MG 355,3

% C ber.	50,70	gef. 50,67	Einw. 2,953 mg	5,483 mg	CO ₂
% H	5,39	5,43	2,953 mg	1,432 mg	H ₂ O
% Br	22,49	22,00	4,308 mg	1,187 ccm	0,01 n AgNO ₃

3-Acetoxy-3-(α -brombenzyliden)-2,5-dioxo-piperazin (XXII)

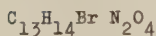
1 g 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I) (4,9 m Mol) wird in einem Gemisch von 30 ccm Eisessig und 5 ccm Acetanhydrid heiss gelöst. Nach dem Abkühlen auf 50° gibt man 0,78 g (4,9 mMol) Brom hinzu und lässt die Reaktionslösung 10 Minuten lang stehen. Anschliessend wird das Lösungsmittel im Vacuum abgezogen und der Rückstand aus Eisessig-Acetanhydrid 5:1 umkristallisiert. Die nadelförmigen Kristalle schmelzen bei 155° unter Zersetzung.

Ausbeute: 0,95 g = 56 % der Theorie

Fp. 155°

Löslichkeiten:

wenig löslich in Eisessig, Acetanhydrid, Butanol,
sehr wenig löslich in Wasser, Chloroform,
unlöslich in Benzol, Petroläther, Äther.



MG 341,1

% C ber.	45,77	gef.	45,45	Einw.	3,004 mg	5,003 mg	CO ₂
% H	3,84		4,13		3,004 mg	1,110 mg	H ₂ O
% Br	23,43		23,15		3,430 mg	0,993 ccm	0,01 n AgNO ₃

3,6-Di-methoxy-3,6-di-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XXIII)

1 g 3,6-Dibenzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XIV) (3,4 m Mol) wird in 10 ccm Methanol suspendiert und bei ca. 50° mit 0,54 g (0,18 ml 3,4 m Mol) Brom versetzt. Nach etwa 5 Minuten ist eine klare Lösung entstanden, die sofort filtriert wird. Beim Abkühlen fällt das Reaktionsprodukt (XXIII) in feinen filzigen Nadeln aus.

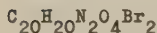
Für die Analyse wurde bei 100° und 12 Torr über Ätzkali in der Trockenspietole getrocknet. Die Substanz schmilzt bei 295° unter Zersetzung.

Ausbeute: 1,5 g = 86 % der Theorie

Fp. 295° Zers.

Löslichkeiten:

sehr wenig löslich in n-Butanol, Eisessig,
unlöslich in CHCl₃, Benzol, Petroläther, Äther, Wasser.



MG 512

Anmerkung:

Die Substanz ist sehr schwer löslich; man kann sie in viel Eisessig oder n - Butanol lösen. In der Kälte fällt die sehr stark zur Solva-

tation neigenden Verbindung in Form von Gallerten aus, die erst nach tagelangem Stehen in kristalline Form übergehen.

% C ber.	46,89	gef. 47,03	Einw. 2,381 mg	4,103 mg CO ₂
% H	3,93	4,15	2,381 mg	0,883 mg H ₂ O
% Br	31,22	31,43	3,988 mg	1,669 ccm 0,01 n AgNO ₃

3,6-Di-n-butoxy-3,6-di-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XXIV)

0,5 g 3,6-Dibenzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XIV) (1,7 m Mol) wird in 20 ccm Butanol heiss gelöst. Man lässt bis auf 50° abkühlen und versetzt die Lösung mit 0,27 g (1,7 m Mol) Brom. Nach 10 Minuten destilliert man das Lösungsmittel zur Hälfte im Vacuum ab.

Beim Abkühlen fällt das Reaktionsprodukt (XXIV) in feinen filzigen Nadeln aus. Es wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Zur Analyse wurde aus n- Butanol umkristallisiert. Die farblosen Nadeln zersetzen sich bei 230°.

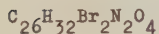
Ausbeute: 0,75 g = 74 % der Theorie

Fp. 230°

Löslichkeiten:

wenig löslich in Butanol, Eisessig,

unlöslich in Wasser, Benzol, Chloroform, Petroläther, Äther.



MG 596,4

% C ber.	52,36	gef. 52,09	Einw. 2,550 mg	4,867 mg	CO ₂
% H	5,41	5,58	2,550 mg	1,273 mg	H ₂ O
% N	4,71	4,71	3,184 mg	0,133 ccm	N ₂ 25,6°/750 mm Hg
% Br	26,86	26,72	3,247 mg	1,085 ccm	0,01 n AgNO ₃

3-(α -Chlorbenzyliden)-2,5-dioxo-piperazin (XXV)

Bei 10 stündigem Erhitzen der Dichlorverbindung (XV) bei 120° über Ätzkali in der Trockenpistole erhält man das 3-(α -Chlorbenzyliden)-2,5-dioxo-piperazin (XXV).

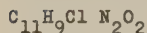
Die Ausbeute ist fast quantitativ. Für die Analyse wurde aus Eisessig umkristallisiert. Die kleinen Kristallplättchen schmelzen bei 225° unter Zersetzung.

Löslichkeiten:

wenig löslich in Eisessig,

sehr wenig löslich in Chloroform, Benzol, Äthanol,

unlöslich in Wasser, Äther, Petroläther.



MG 236,7

% C ber.	55,82	gef. 55,67	Einw. 2,985 mg	6,088 mg	CO ₂
% H	3,84	4,01	2,985 mg	1,068 mg	H ₂ O
% Cl	14,98	14,76	3,329 mg	1,834 ccm	0,01 n AgNO ₃

3-(α -Brombenzyliden)-2,5-dioxo-piperazin (XXVI)

a) aus α -Bromacetamino- β -bromzimtsäure-methylester

3 g α -Bromacetamino- β -bromzimtsäure-methylester (7,9 m Mol) werden in 30 ccm Methanol gelöst. In die Lösung leitet man 10 - 15 Minuten lang einen kräftigen NH_3 -Strom ein, wobei das entstandene 3-(α -Brombenzyliden)-2,5-dioxo-piperazin (XXVI) in kleinen Plättchen ausfällt. Nach einer Stunde werden die Kristalle abgesaugt und mit Methanol gewaschen.

Aus Eisessig kristallisiert die Substanz in Prismen, die bei 198° unter Zersetzung schmelzen.

Ausbeute: 1,6 g = 72 % der Theorie

Fp. 198° Zers.

Löslichkeiten:

löslich in Eisessig, Butanol,
sehr wenig löslich in Wasser, Methanol, Chloroform,
unlöslich in Äther, Petroläther.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Br N}_2\text{O}_2$

MG 281,1

% C ber.	46,99	gef. 47,38	Einw. 2,747 mg	4,768 mg CO_2
% H	3,24	3,47	2,747 mg	0,851 mg H_2O
% N	9,97	9,79	4,005 mg	1,385 ccm N_2 $28,9^\circ/750$ mm Hg
% Br	28,43	27,98	3,088 mg	1,082 ccm 0,01 n / AgNO_3

b) aus 3-Hydroxy-3-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XVIII)

1 g 3-(α -Brombenzyl)-3-hydroxy-2,5-dioxo-piperazin (XVIII) (3,3 m Mol) werden in 10 ccm Polyphosphorsäure suspendiert und 30 Minuten im Wasserbad auf $50-60^\circ$ erwärmt. Die Substanz löst sich dabei all -

mählich auf. Nach dem Erkalten wird die Lösung in 100 ccm kaltes Wasser gegossen, wobei das 3-(α -Brombenzyliden)-2,5-dioxo-piperazin (XXVI) flockig ausfällt.

Es wird in der oben beschriebenen Weise umkristallisiert. Fp. 198° Zers.

Der Mischschmelzpunkt mit dem bei a) erhaltenen Produkt gibt keine Depression.

3-(α -Cyclohexylaminobenzyl)-3-cyclohexylamino-2,5-dioxo-piperazin (XXVII) aus 3-(α -Brombenzyliden)-2,5-dioxo-piperazin (XXVI)

1 g 3-(α -Brombenzyliden)-2,5-dioxo-piperazin (XXVI) wird in 10 ccm Cyclohexylamin 15 Minuten zum Sieden erhitzt. In dieser Zeit beginnt bereits eine farblose Substanz auszufallen. Nach dem Erkalten saugt man den feinkristallinen Niederschlag ab und wäscht ihn mit Wasser und Methanol nach.

Getrocknet wurde für die Analyse zwei Stunden bei 100° und 12 Torr. Das 3-(α -Cyclohexylaminobenzyl)-3-Cyclohexylamino-2,5-dioxo-piperazin (XXVII) schmilzt bei 204° unter Zersetzung.

Ausbeute: 0,9 g = 71 % der Theorie

Fp. 204 Zers.

Löslichkeiten:

löslich in verd. HCl,

schwer löslich in Butanol, Eisessig,

unlöslich in Wasser, Äthanol, Benzol, Äther, Petroläther, CHCl₃.

$C_{23}H_{34}N_4O_2$

MG 398,5

% C ber.	69,32	gef.	69,33	Einw.	2,452 mg	6,229 mg	CO_2
% H	8,60		8,60		2,452 mg	1,884 mg	H_2O
% N	14,06		13,76		3,030 mg	0,369 ccm	N_2 26,6°/755 mm Hg

3-(α -Cyclohexylamino-benzyl)-3-n-Butoxy-2,5-dioxo-piperazin
(XXVIII) aus 3-(α -Cyclohexylaminobenzyl)-3-cyclohexylamino-
2,5-dioxo-piperazin (XXVII)

1 g XXVII wird in 30 ccm Butanol unter Rückfluss gekocht, wobei die Substanz allmählich völlig gelöst wird. In der Kälte fällt das 3-(α -Cyclohexylaminobenzyl)-3-butoxy-2,5-dioxo-piperazin (XXVIII) in feinen filzigen Nadeln aus. Man kristallisiert aus n - Butanol um.

Ausbeute: 0,65 g = 69 % der Theorie

Fp. 202°

Löslichkeiten:

löslich in verd. HCl, Tetra, Chloroform,
 wenig löslich in Butanol, Eisessig, Wasser,
 unlöslich in Benzol, Petroläther, Äther.

$C_{21}H_{31}N_3O_3$

MG 373,5

% C ber.	67,53	gef. 67,54	Einw. 2,975 mg	7,363 mg	CO ₂
% H	8,37	8,19	2,975 mg	2,177 mg	H ₂ O
% N	11,26	11,06	3,219 mg	0,316 ccm	N ₂ 25,5°/749 mm Hg

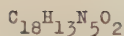
4-(5-Oxo-3-phenyl-pyrazolidinylden-(4))-amino-3-phenyl-pyrazolon (5) (XXIX) aus α -Acetamino- β -bromzimsäure-methylester

4 g α -Acetamino- β -bromzimsäure-methylester (13,2 m Mol) werden in 30 ccm n.-Butanol heiss gelöst und mit 1,3 g 100 % igem Hydrazinhydrat 30 Minuten am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Die Lösung färbt sich dabei gelblich grün. Anschliessend wird die Hälfte des Lösungsmittels abdestilliert und die Lösung unter Luft- und Wasserabschluss erkalten gelassen. Das entstandene 3-Phenyl-4-amino-pyrazolon (5) fällt in Form weisser, perlmuttglänzender Kristalle aus, die schnell abgesaugt und mit trockenem n-Butanol und trockenem Äther gewaschen werden. Das sehr autoxydable Produkt schmilzt bei 195°. An der Luft färbt es sich sofort blau. Beschleunigt wird die Oxydation durch Zugabe von H₂O₂ zur bicarbonatalkalischen Aufschlämmung des Zwischenproduktes. Man erhält sofort eine tiefblaue Lösung, aus der beim Ansäuern mit HCl das 4-(5-oxy-3-phenyl-pyrazolödynylden-(4))-amino-3-phenyl-pyrazolon (5) ausfällt. Aus Eisessig umkristallisiert schmilzt XXIX bei 248° unter Zersetzung.

Ausbeute: 0,9 g = 25 % der Theorie

Fp. 248°

Das gleiche Produkt erhält man, wenn man 3-Äthoxy-3-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XXII) bzw. 3-(α -Brombenzyliden)-2,5-dioxo-piperazin mit Hydrazin in butanolischer Lösung drei Stunden lang unter Rückfluss kocht.



MG 331,3

% C ber.	65,25	gef. 64,93	Einw.	2,776 mg	6,605 mg	CO ₂
% H	3,96	4,06		2,776 mg	1,007 mg	H ₂ O
% N	21,14	20,71		3,264 mg	0,605 ccm	N ₂ 28,7°/749 mm Hg

α -Acetamino-zimtsäurehydrazid (XXX) aus α -Acetamino-zimtsäure-methylester

1 g α -Acetamino-zimtsäuremethylester (4,6 m Mol) wird in 10 ccm Äthanol gelöst und mit 0,3 g 100 % igem Hydrazinhydrat eine Stunde lang unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend destilliert man das Lösungsmittel im Vacuum ab und kristallisiert den Rückstand aus Essigester um. Die kleinen prismatischen Kristalle schmelzen bei 190°.

Ausbeute: 0,7 g = 70 % der Theorie

Fp. 190°

Löslichkeiten:

leicht löslich in Äthanol, Eisessig, Wasser,
sehr wenig löslich in Essigester,
unlöslich in Benzol, Petroläther, Äther, Chloroform.



MG 219,2

% C ber.	60,27	gef. 60,09	Einw.	3,065 mg	6,749 mg	CO ₂
% H	5,98	6,11		3,065 mg	1,674 mg	H ₂ O
% N	19,17	19,47		2,971 mg	0,511 ccm	N ₂ 26,1°/754 mm Hg

1-Amino-3-(α -brombenzyliden)-2,5-dioxo-piperazin (XXXI)

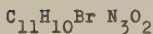
2 g α -Bromacetamino- β -bromzimtsäure-methylester (5,3 m Mol)
(dargest. nach R.Pfleger und H.Vogt; Chem.Ber. 90, 1467 - 1475 (1957))
werden in 10 ccm Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 0,5 g
Hydrazinhydrat (100 % ig) umgesetzt. Nach etwa 15 Minuten beginnen
aus der Lösung plattenförmige Kristalle auszufallen. Sie werden ab-
gesaugt, mit Methanol und Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristalli-
siert. Die jetzt prismatischen Kristalle schmelzen bei 177° (Zers.).

Ausbeute: 1,32 g = 84 % der Theorie

Sp. 177° (Zers.)

Löslichkeiten:

löslich in Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol,
wenig löslich in Äthanol, Methanol,
unlöslich in Petroläther.



MG 296,1

% C ber.	44,61	gef.	44,73	Einw.	2,649 mg	4,342 mg	CO ₂
% H	3,42		3,59		2,649 mg	0,850 mg	H ₂ O
% N	14,19		14,02		3,039 mg	0,377 ccm	N ₂ 25,5°/751 mm Hg
% Br	26,99		26,78		5,554 mg	1,862 ccm	0,01 n AgNO ₃

1-((o-Hydroxy-benzyliden)-amino)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXII)

1 g 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XI) (4,6 m Mol) wird

in 30 ccm n-Butanol suspendiert und mit 1 ccm Salicylaldehyd 10 - 15 Minuten am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten fällt das Reaktionsprodukt aus der intensiv gelb gefärbten Lösung in kleinen gelblichen Kristallen aus. Sie werden nach einer Stunde abgesaugt und mit Äther gewaschen.

Aus n-Butanol erhält man das 1-(o-Hydroxy-benzyliden)-amino)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXII) in farblosen viereckigen Plättchen, die bei 247° schmelzen.

Ausbeute: 0,9 g = 61 % der Theorie

Fp. 247°

Löslichkeiten:

leicht löslich in Methanol, Äthanol, Eisessig, Äther,
wenig löslich in n-Butanol, Benzol, Äther,
sehr wenig löslich in Chloroform, Petroläther.

$C_{18}H_{15}N_3O_3$

MG 321,3

% C ber.	67,29	gef.	67,60	Einw.	2,968 mg	7,352 mg	CO ₂
% H	4,71		4,77		2,968 mg	1,264 mg	H ₂ O
% N	13,07		12,93		2,958 mg	0,340 ccm	N ₂ 25,7°/748 mm Hg

1-(α -(3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazinyl-(1)-amino-acetophenon)-imino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXIII)

0,5 g 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XI) (1,7 m Mol) wird

in 20 ccm Äthanol gelöst und mit 1 g ω -Bromacetophenon (5 m Mol) eine Stunde am Rückflusskühler gekocht. Die Lösung färbt sich in dieser Zeit sehr stark gelb. Beim Abkühlen fallen sehr langsam nadel-förmige Kristalle aus. Nach 4-5 Stunden werden sie abgesaugt und mit Äthanol gewaschen.

Aus Eisessig umkristallisiert erhält man gelbe Prismen, die bei 242° unter Zersetzung schmelzen.

Ausbeute: 0,45 g = 50 % der Theorie

Fp. 242° (Zers.)

Löslichkeiten:

wenig löslich in Äthanol, Eisessig,

sehr wenig löslich in Äther, Chloroform, Wasser.



MG 534,5

% C ber. 67,41 gef. 67,12 Einw. 2,760 mg 6,788 mg CO_2

% H 4,91 4,70 2,760 mg 1,160 mg H_2O

% N 15,73 16,01 2,409 mg 0,332 ccm N_2 $27,6^{\circ}/757$ mm Hg

1-Benzamido-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXIV)

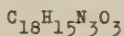
1 g 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XI) (4,6 m Mol) wird in 10 ccm NaOH gelöst und tropfenweise unter kräftigem Schütteln mit 1 g Benzoylchlorid versetzt. Beim Ansäuern fällt nach einiger Zeit das 1-Benzamido-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin flockig aus. Aus 50 % iger Essigsäure erhält man kleine weisse Nadeln, die bei 220° schmelzen.

Ausbeute: 0,8 g = 54 % der Theorie

Fp. 220°

Löslichkeiten:

löslich in Äthanol, Methanol, Eisessig, Chloroform,
sehr wenig löslich in Wasser, Äther, Benzol,
unlöslich in Petroläther.



MG 321,3

% C ber. 67,27 gef. 67,40 Einw. 2,884 mg 7,123 mg CO₂
% H 4,71 4,70 2,884 mg 1,210 mg H₂O

1-Carbäthoxyamino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXV)

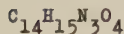
1 g 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XI) (4,6 m Mol) wird in 30 ccm Benzol suspendiert und mit 0,5 g (4,6 m Mol) Chlorameisensäureäthylester 15 Minuten lang im Wasserbad unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschliessend im Vacuum entfernt und der farblose Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Die so erhaltenenen Kristallprismen schmelzen bei 165°.

Ausbeute: 0,91 g = 68 % der Theorie

Fp. 165°

Löslichkeiten:

löslich in Äthanol, Aceton, Chloroform, Benzol,
sehr wenig löslich in Äther, Eisessig,
unlöslich in Wasser, Petroläther.



MG 289,3

% C ber.	58,12	gef. 58,08	Einw.	2,996 mg	6,376 mg	CO ₂
% H	5,23	5,23		2,996 mg	1,400 mg	H ₂ O
% N	14,53	14,52		2,967 mg	0,381 ccm	N ₂ 26,9°/755 mm Hg

1-Chloracetyl-amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXVI)

3 g 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XI) (13,8 m Mol) werden in 10 ccm Chloracetylchlorid ca. 15 Minuten lang am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. In dieser Zeit hat sich das Ausgangsmaterial völlig gelöst. Anschliessend wird das überschüssige Chloracetylchlorid im Vacuum abdestilliert und der schmierige gelbe Rückstand mit Isopropanol verrieben. Nach kurzer Zeit entsteht ein Kristallbrei, der abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen wird.

Aus Isopropanol erhält man das 1-Chloracetyl-amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXVI) in rautenförmigen Plättchen, die bei 212° schmelzen.

Ausbeute : 2,9 g = 72 % der Theorie

Fp. 212°

Löslichkeiten:

löslich in Methanol, Eisessig, Isopropanol,
sehr wenig löslich in Benzol, Wasser, Äther, Petroläther,
unlöslich in Chloroform, Essigester,

C₁₃H₁₂Cl N₃O₃

MG 293,7

% C ber.	53,16	gef. 53,18	Einw.	2,876 mg	5,605 mg	CO ₂
% H	4,11	4,30		2,876 mg	1,105 mg	H ₂ O
% Cl	12,07	12,26		2,653 mg	0,916 ccm	0,01 n AgNO ₃

1-(α -Piperidyl-(1)-acetamino)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin
(XXXVII)

1 g 1-Chloracetyl-amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXVI)
(4,6 m Mol) wird in ca. 5 ccm Piperidin eingetragen, wobei sich
die Substanz unter starker Wärmeentwicklung löst. Die klare Lösung
wird 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Hierbei fällt das sich
bildende Piperidinhydrochlorid aus. Nach etwa einer Stunde wird das
Piperidinhydrochlorid abgesaugt und das Filtrat im Vacuum zur Trockne
eingeengt. Die zurückbleibende ölige Schmiere digeriert man mehrmals
mit Wasser und löst sie in heissem Isopropanol. Nach 12 stündigem
Stehen im Eisschrank kristallisiert das 1-(α -Piperidyl-(1)-acet-
amino)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXVII) in feinen Nadeln
aus.

Ausbeute: 0,5 g = 43 % der Theorie

Fp. 185°

Löslichkeiten:

löslich in Äthanol, Äther, Benzol, Isopropanol, HCl, CHCl₃,
sehr wenig löslich in Wasser.

C₁₂H₂₂N₄O₃

MG 342,4

% C ber.	63,14	gef. 63,24	Einw.	2,885 mg	6,685 mg	CO ₂
% H	6,48	6,99		2,885 mg	1,801 mg	H ₂ O
% N	16,38	16,00		3,122 mg	0,438 ccm	N ₂ 25,7°/759 mm Hg

Zur Darstellung des Hydrochlorids wird die mit Wasser digerierte ölige Schmiere in wenig Äthanol gelöst und mit Kohle behandelt. In die jetzt schwach braun gefärbte Lösung leitet man bis zur Sättigung HCl - Gas ein und versetzt mit der dreifachen Menge Äther. Aus der öligen Emulsion kristallisiert allmählich das Hydrochlorid in derben Kristallen aus, die bei 245° schmelzen. Auf diese Weise erhält man aus 1 g (XXXVI) = 0,9 g des Hydrochlorids von XXXVII (69 % d. Th.)

1-(~~α~~-Trimethylammonio-acetamino)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin
(XXXVIII)

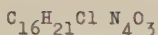
1,7 g 1-Chloracetamino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXVI) (5,8 m Mol) werden in 10 ccm Methanol suspendiert und mit einem Überschuss von Trimethylamin (ca. 3 ccm) versetzt. Nach achtstündigem Stehen bei Zimmertemperatur ist das Ausgangsmaterial völlig gelöst. Das überschüssige Trimethylamin wird im Vacuum entfernt und die Reaktionslösung mit 20 ccm Äther und 20 ccm Aceton versetzt. Das zunächst ölig ausfallende Reaktionsprodukt wird durch Anreiben mit dem Glasstab oder Animpfen kristallin.

Man sammelt die feinen Kristalle auf der Nutsche und kristallisiert aus n-Propanol unter Zusatz von Äther um. Die prismatischen Kristalle schmelzen bei 240° unter Zersetzung.

Ausbeute: 1,4 g = 68 % der Theorie

Löslichkeiten:

sehr leicht löslich in Wasser,
löslich in Äthanol, Eisessig,
unlöslich in Benzol, Chloroform, Essigester, Petroläther, Äther,
Aceton.



MG 352,8

% C ber.	54,47	gef.	54,60	Einw.	2,915 mg	5,832 mg	CO ₂
% H	6,00		6,16		2,915 mg	1,606 mg	H ₂ O
% N	15,88		15,51		3,010 mg	0,409 ccm	N ₂ 25,7°/759 mm Hg

1-(γ -Brombutyrylamino)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXIX)

1 g 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XI) (4,6 m Mol) wird in 50 ccm Benzol suspendiert und mit 1,7 g (9,2 m Mol) γ -Brombuttersäurechlorid ca. 45 Minuten am Rückflusskühler gekocht. Zu der warmen Lösung gibt man 20 ccm Petroläther und lässt langsam abkühlen. Das 1-(γ -Brombutyrylamino)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXIX) kristallisiert in breiten, sehr sauberen Prismen, die bei 198° schmelzen.

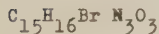
Für die Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt blieb konstant.

Ausbeute: 1,2 g = 73 % der Theorie

Fp. 198°

Löslichkeiten:

löslich in Äthanol, Eisessig,
wenig löslich in Wasser, Benzol,
sehr wenig löslich in Petroläther, Äther



MG 366,2

% Br ber. 21,83 gef. 21,94 Einw. 3,193 mg 0,877 ccm 0,01 n AgNO₃

1-(Pyrrolidon-(2)-yl-(1))-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XL)

2,8 g 1-(β -Brombutyrylamino)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXIX) (7,6 m Mol) werden in 10 ccm Äthanol suspendiert und mit einer Lösung von 0,17 g Natrium in 20 ccm Äthanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten im Wasserbad auf 50 - 60° erwärmt. In dieser Zeit hat sich die Substanz völlig gelöst. Anschliessend wird der Alkohol im Vacuum bei 50° abgezogen und der Rückstand aus n-Propanol umkristallisiert. Auf diese Weise erhält man farblose Nadeln, die bei 182° schmelzen.

Aus Wasser kristallisiert das 1-(Pyrrolidon (2) - yl -(1))-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XL) in regelmässigen Oktaedern, die ein Mol Kristallwasser enthalten. Der Schmelzpunkt dieser Kristalle liegt bei 166°.

Ausbeute: 1,8 g = 82 % der Theorie

Fp. 180°

Löslichkeiten:

leicht löslich in Äthanol, Methanol, Eisessig,
wenig löslich in Wasser, n-Propanol,
sehr wenig löslich in Äther, Petroläther, Chloroform.

C₁₅H₁₅N₃O₃

MG 285,3

% C ber.	63,14	gef.	62,96	Einw.	3,028	mg	6,984	mg	CO ₂
% H	5,31		5,35		3,028	mg	1,448	mg	H ₂ O

% N ber. 14,71 gef. 14,90 Einw. 3,011 mg 0,404 ccm N₂ 27°/742 mm Hg

Druckhydrierung von 1-(Pyrrolidon-2-yl-(1)) -3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XL) zum 1-(Pyrrolidon-2-yl-(1))-3-benzyl-2,5-dioxo-piperazin (XLI)

1 g 1-(Pyrrolidon-2-yl-(1))-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XL) (3,5 m Mol) wird in 300 ccm Methanol gelöst und unter Zusatz einer Spatelspitze aktiviertem PdCl₂ vier Stunden lang bei 100° und 100 atm. im Autoklaven hydriert. Anschliessend filtriert man unter Zusatz von Aktivkohle den Katalysator ab. Das Filtrat wird im Vacuum zur Trockne eingengt und der ölige Rückstand durch Digerieren mit Aceton und Äther zur Kristallisation gebracht. Der entstandene Kristallbrei wird abgenutscht und mit Äther gewaschen. Aus Wasser erhält man grosse Prismen, die bei 82° schmelzen.

Ausbeute: 0,62 g = 62 % der Theorie

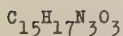
Fp. 82°

Löslichkeiten:

löslich in Eisessig, Äthanol, Benzol, Aceton,

wenig löslich in Wasser,

unlöslich in Petroläther, Äther.



MG 287,3

% C ber. 62,70 gef. 62,63 Einw. 2,941 mg 6,747 mg CO₂

% H 5,97 5,93 2,941 mg 1,559 mg H₂O

% N 14,62 14,46 3,010 mg 0,375 ccm N₂ 24,7°/769 mm Hg

1-Phthalimido-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLII)

0,8 g 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XI) (3,7 m Mol) werden mit 0,5 g Phthalsäureanhydrid bei 150° im Glycerinbad zusammengesmolzen. Man hält die Schmelze etwa 10-15 Minuten lang bei dieser Temperatur. Beim Erkalten kristallisiert das sirupöse Reaktionsprodukt vollständig durch. Man verreibt es mit wenig Methanol, saugt die Krsitalle ab und wäscht mit Äther nach.

Aus n-Butanol umkristallisiert, schmelzen die plattenförmigen Kristalle bei 242°.

Ausbeute: 1 g = 78 % der Theorie

Fp. 242°

Löslichkeiten:

löslich in Benzol, Äthanol, Eisessig, Chloroform,
sehr wenig löslich in Methanol, Äther, Petroläther, Essigester,
unlöslich in Wasser.

C₁₉H₁₃N₃O₄

MG 347,3

% C ber.	65,69	gef.	65,91	Einw.	2,999 mg	7,243 mg	CO ₂
% H	3,78		3,94		2,999 mg	1,057 mg	H ₂ O
% N	12,10		11,88		2,927 mg	0,307 ccm	N ₂ 24°/749 mm Hg

1-Succinimido-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLIII) aus 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XI)

2 g 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XI) (9,2 m Mol) werden mit 1,8 g Bernsteinsäureanhydrid (18,4 m Mol) vermischt und im Glyce-

rinbad etwa 10 Minuten bei 200° geschmolzen. Nach dem Abkühlen wird das sirupöse Reaktionsprodukt mit Äthanol verrieben, wobei Kristallisation eintritt. Der braune klebrige Kristallbrei wird abgesaugt und mehrere Male mit Äther gewaschen. Die zurückbleibenden, fast weissen Kristalle werden aus Methanol oder n-Propanol umkristallisiert. Aus beiden Lösungsmitteln gibt es Prismen, die bei 240° schmelzen.

Ausbeute: 1,9 g = 69 % der Theorie

Fp. 240°

Löslichkeiten:

löslich in Äthanol, Butanol, Chloroform, Eisessig,
wenig löslich in Methanol, Benzol,
sehr wenig löslich in Wasser, Essigester, Äther.

$C_{15}H_{13}N_3O_4$

MG 299,2

% C ber.	60,19	gef.	60,38	Einw.	2,321 mg	5,135 mg	CO ₂
% H	4,36		4,52		2,321 mg	0,937 mg	H ₂ O
% N	14,03		13,91		3,088 mg	0,380 ccm	N ₂ 24,6°/749 mm Hg

1-Glutarimido-3-benzyliden-2,5-diketo-piperazin (XLIV)

1 g 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XI) (4,6 m Mol) wird mit 1 g (9,2 m Mol) Glutarsäureanhydrid vermischt und im Glycerinbad geschmolzen. Anschliessend wird die Temperatur nach ca. 5 Minuten lang auf 160° gehalten.

Das zunächst noch sirupartige Reaktionsprodukt wird bei Zusatz einiger Tropfen n-Propanol fest. Es wird mit Methanol verrieben und abgesaugt.

Aus n-Propanol erhält man das reine 1-Glutarimido-3-benzyliden-2,5-diketo-piperazin (XLIV) in breiten Prismen, die bei 200° schmelzen.

Ausbeute: 1 g = 69,4 % der Theorie

Fp. 200°

Löslichkeiten:

löslich in n-Propanol, Eisessig,
sehr wenig löslich in Benzol, Äthanol, Wasser,
unlöslich in Äther, Petroläther, Diisopropyläther.

$C_{16}H_{15}N_3O_4$

MG 313,3

% C ber.	61,33	gef.	61,40	Einw.	2,754 mg	6,197 mg	CO ₂
% H	4,83		5,05		2,754 mg	1,244 mg	H ₂ O
% N	13,41		13,45		3,017 mg	0,357 ccm	N ₂ 25,4°/755 mm Hg

1-(β,β-Diäthylglutarimido)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLV) aus 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XI)

2 g 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XI) (9,2 m Mol) werden mit 2 g β,β-Diäthylglutarsäureanhydrid bei 160° zusammengeschmolzen. Man hält die Temperatur unter ständigem Rühren mit dem Thermometer ca. 5 Minuten lang bei dieser Temperatur. Nach dem Abkühlen digeriert man die sirupöse Reaktionsmasse mit Methanol, wobei augenblicklich Kristallisation eintritt. Nach zwei Stunden wird der Kristallbrei abgesaugt und mit wenig Methanol nachgewaschen. Aus n-Propanol erhält man das 1-(β,β-Diäthylglutarimido)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLV) in grossen Prismen, die bei 177° schmelzen.

Ausbeute: 2,75 g = 80 % der Theorie

Fp. 177°

Löslichkeiten:

löslich in Eisessig, Äthanol,
sehr wenig löslich in Wasser, Benzol, Chloroform,
unlöslich in Petroläther, Äther.

$C_{20}H_{23}N_3O_4$

MG 369,4

% C ber.	65,05	gef.	64,76	Einw.	2,961 mg	7,027 mg	CO ₂
% H	6,28		6,21		2,961 mg	1,642 mg	H ₂ O
% N	11,37		11,52		3,052 mg	0,310 ccm	N ₂ 26,1°/755 mm Hg

1-(α , α -Dimethyl-glutarimido)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin
(XLVI)

2 g 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (9,2 m Mol) werden mit 2,6 g (18,4 m Mol) Dimethylglutarsäureanhydrid im Glycerinbad bei 180° geschmolzen. Man hält diese Temperatur noch 10 - 15 Minuten, bis eine klare, leicht braungefärbte Schmelze entstanden ist. Beim Abkühlen entsteht eine glasige Masse, die man in heissem Methanol löst und mit Kohle behandelt. Beim Abkühlen fällt das Reaktionsprodukt in winzigen Kristallen aus, die abgesaugt und mit Äther gewaschen werden. Beim nochmaligen Umkristallisieren erhält man schmale Prismen, die bei 230° schmelzen.

Ausbeute: 2,3 g = 73 % der Theorie

Fp. 230°

Löslichkeiten:

löslich in Eisessig,

wenig löslich in Methanol, Äthanol, Wasser,

unlöslich in Äther, Petroläther, Benzol, Chloroform.

$C_{18}H_{19}N_3O_4$

MG 341,4

% C ber. 63,32 gef. 63,12 Einw. 2,226 mg 5,149 mg CO₂

% H 5,61 5,49 2,226 mg 1,093 mg H₂O

% N 12,31 12,25 2,630 mg 0,285 ccm N₂ 24,3°/747 mm Hg

1-Glutarimido-3-Äthoxy-3-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin
(XLVII) aus 1-Glutarimido-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin

1 g 1-Glutarimido-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLIV) (3,2 m Mol) wird in 20 ccm äthanolhaltigem Chloroform gelöst und mit 0,2 ccm Brom versetzt. Nach 10 Minuten wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus n-Butanol umkristallisiert. Die länglichen Platten schmelzen bei 190°.

Ausbeute: 1,2 g = 86 % der Theorie

Fp. 190°

Löslichkeiten:

löslich in n-Butanol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol,
Wasser, Eisessig, Essigester,

sehr wenig löslich in Petroläther, Äther.

$C_{18}H_{20}BrN_3O_5$

MG 438,3

% C ber.	49,32	gef. 49,24	Einw. 3,058 mg	5,518 mg CO_2
% H	4,60	4,63	3,058 mg	1,266 mg H_2O
% Br	18,23	17,97	3,611 mg	0,812 ccm 0,01 n $AgNO_3$

1-Amino-3-benzyl-2,5-dioxo-piperazin (XLVIII) aus α -Bromacet-amino-
 β -phenyl-propionsäure-methylester

1 g α -Bromacetamino- β -phenyl-propionsäure-methylester (3,3 m Mol) wird in 10 ccm Äthanol gelöst und mit 0,3 g 100 % igem Hydrazinhydrat (6,6 m Mol) versetzt. Aus der sich stark erwärmenden Reaktionslösung fallen beim Abkühlen grosse prismatische Kristalle aus, die nach dem Absaugen mit wenig Äthanol gewaschen werden. Aus n-Propanol lässt sich das 1-Amino-3-benzyl-2,5-dioxo-piperazin (XLVIII) umkristallisieren. Es bilden sich grosse Prismen, die bei 182° schmelzen.

Ausbeute: 0,6 g = 82 % der Theorie

Fp. 182°

Löslichkeiten:

löslich in Wasser, Äthanol, Methanol, Eisessig, Chloroform,
sehr wenig löslich in Benzol, Äther, Petroläther.

$C_{11}H_{13}N_3O_2$

MG 219,2

% C ber.	60,27	gef. 60,19	Einw. 2,940 mg	6,483 mg CO_2
% H	5,96	5,92	2,940 mg	1,557 mg H_2O

% N ber. 19,17 gef. 19,31 Einw. 3,082 mg 0,542 ccm N₂ 24,7°/753 mm Hg

1-Glutarimido-3-benzyl-2,5-dioxo-piperazin (XLIX)
a) aus 1-Amino-3-benzyl-2,5-dioxo-piperazin (XLVIII)

1 g 1-Amino-3-Benzyl-2,5-dioxo-piperazin (XLVIII) (4,6 m Mol) wird mit 1 g Glutarsäureanhydrid (9,2 m Mol) bei 140° geschmolzen. Man hält die Schmelze etwa 4 - 5 Minuten bei dieser Temperatur unter ständigem Rühren mit dem Thermometer. Die stark dunkelbraun gefärbte Schmelze wird nach dem Erkalten mit einigen Tropfen Isopropanol verrieben. Nach 5 - 6 Stunden beginnen sich langsam kleine Kristalle zu bilden. Durch Verreiben mit Diisopropyläther kann die Kristallisation beschleunigt werden. Nach dem Absaugen wäscht man den Kristallbrei mit Äther und kristallisiert aus Wasser unter Zusatz von Kohle um. Der Schmelzpunkt der langen nadelförmigen Kristalle liegt bei 172°.

Ausbeute: 0,8 g = 56 % der Theorie

Fp. 172°

Löslichkeiten:

leicht löslich in Chloroform, Eisessig, Methanol, Äthanol,
 wenig löslich in Wasser, n-Propanol, Benzol,
 unlöslich in Äther, Petroläther.

C₁₆H₁₇N₃O₄

MG 315,3

% C ber. 60,94 gef. 60,74 Einw. 2,979 mg 6,629 mg CO₂

% H 5,43 5,46 2,979 mg 1,454 mg H₂O

% N 13,33 13,14 3,020 mg 0,351 ccm N₂ 25,8°/752 mm Hg

b) Aus 1-Glutarimido-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLIV)

1 g 1-Glutarimido-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLIV) (3,2m Mol) wird in 300 ccm Methanol unter Zusatz von vorhydriertem PdCl_2 bei 90° und 80 atm. im Autoklaven vier Stunden lang hydriert. Anschliessend filtriert man den Katalysator ab und entfernt das Methanol durch Vacuumdestillation. Der ölige Rückstand wird durch Reiben mit dem Glasstab oder Impfkristalle zur Kristallisation gebracht. Nach dem Absaugen werden die farblosen Prismen mit wenig n-Propanol gewaschen und aus Wasser umkristallisiert. Die langen nadelförmigen Kristalle schmelzen bei 172° .

Der Mischschmelzpunkt mit der nach a) dargestellten Verbindung gibt keine Depression.

Ausbeute: 0,85 g = 85 % der Theorie

Fp. 172°

Zusammenfassung

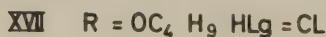
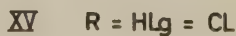
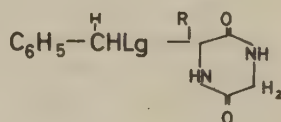
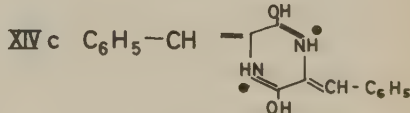
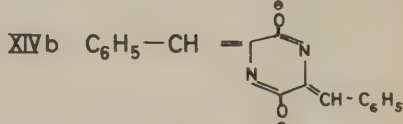
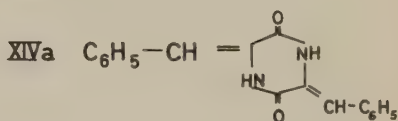
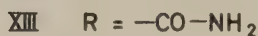
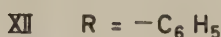
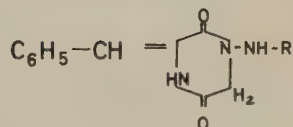
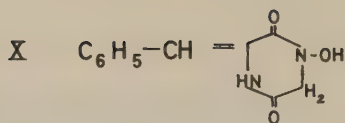
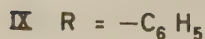
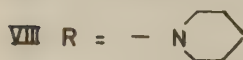
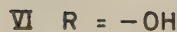
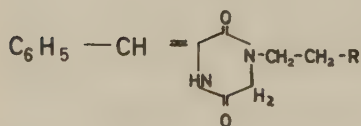
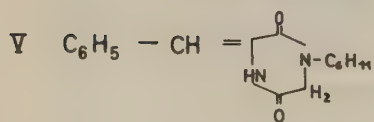
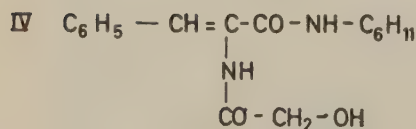
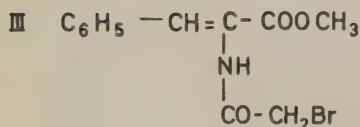
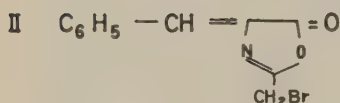
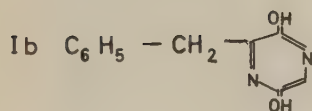
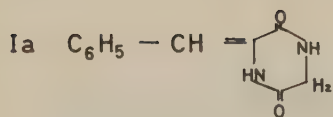
Durch Umsetzung des α -Bromacetaminozimtsäureesters (III) mit Ammoniak, primären Aminen, Hydroxylamin und mit Hydrazinen wird eine Reihe von 3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazinen (I) dargestellt. Das 3-Benzyliden und das 3,6-Dibenzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I bzw. XIV) erweisen sich im Gegensatz zu gesättigten 2,5-Dioxo-piperazinen als völlig alkalistabil, was auf mesomeriestabilisierte Formen zurückgeführt wird. Durch Protonenanlagerung an die Dibenzyliden-Verbindung (XIV) wird auch im saueren Gebiet eine Stabilisierung erreicht. Die Gelbfärbung der Dibenzyliden-Verbindung in alkalischem Milieu und in konz. Schwefelsäure wird durch das Auftreten einer chinoiden Form verständlich. Die ungesättigten 2,5-Dioxo-piperazine reagieren bei Anwesenheit von Wasser, Essigsäure oder Alkoholen mit Chlor bzw. Brom, wobei die entsprechenden Hypohalogenit-Addukte (XVI, XVII, XIX-XXI) entstehen. Im Gegensatz zur Bromierung werden bei der Chlorierung zwei Chloratome angelagert (XV). Das eine Chloratom wird sehr leicht gegen Alkoxyreste ausgetauscht (XIX und XX). Es wird exakt bewiesen, dass das Halogen in den Hypohalogenit-Anlagerungsprodukten dem Phenylring benachbart ist. In dem 3-(α -Brombenzyliden)-2,5-dioxo-piperazin (XXVI) wird das Bromatom leicht gegen den Cyclohexylaminrest ausgetauscht, wobei ausserdem ein Mol Cyclohexylamin an die Doppelbindung angelagert wird (XXVII). Der eine Cyclohexylaminrest wird sehr leicht durch Alkoxyreste ersetzt (XXVIII). Aus dem α -Bromacetamino-zimtsäure-methylester (III) und Hydrazin wird das 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin erhalten (XI) und analog, allerdings nur bei Raumtemperatur, aus dem α -Bromacetamino- β -brom-zimtsäure-methylester das 1-Amino-3-(α -brombenzyliden)-2,5-dioxo-piperazin (XXXI). Bei Einwirkung von Hydrazin auf diesen Di-bromester in der Hitze wird das Molekül hydrazinolytisch

gespalten unter Bildung des labilen 3-Phenyl-4-amino-pyrazolon-(5), das an der Luft schnell zu einem der Rubazonsäure analogen Körper (XXIX a) oxydiert wird. Die gleiche Reaktion findet statt, wenn man Hydrazin in der Hitze auf den α -Acetamino- β -brom-zimtsäure-methylester oder auf das 3-(α -Brombenzyliden)-2,5-dioxo-piperazin (XXVI) oder auf die entsprechenden Hypohalogenit-Additionsprodukte (XIX und XX) einwirken lässt.

Die N-Aminogruppe des 1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazins (XI) wurde in verschiedener Weise mit Carbonyl-Verbindungen, mit Säurehalogeniden und mit Säureanhydriden umgesetzt. Das 1-Succinimido- und noch mehr das 1-Glutarimido-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLIII und XLIV) zeigen beachtliche hypnotische Wirkungen. Die N-N-Bindung in diesem Verbindungstyp erweist sich als ausserordentlich beständig gegen hydrierende Einflüsse. Eher wird die recht beständige Doppelbindung der Benzyliden-Gruppe hydriert, als die N-N-Bindung hydrogenolytisch gespalten wird. Sie bleibt selbst unter drastischen Bedingungen (90° , 80 atm Pd) erhalten. Das so gewonnene 1-Glutarimido-3-benzyl-2,5-dioxo-piperazin (XLIX) wurde auch durch Umsetzung des α -Bromacetamino- β -phenyl-propionsäure-methylesters mit Hydrazin und durch anschliessendem Verschmelzen des so entstandenen 1-Amino-3-benzyl-2,5-dioxo-piperazin (XLVIII) mit Glutarsäureanhydrid synthetisiert. Es ist schwächer hypnotisch wirksam als die entsprechende ungesättigte Verbindung.

Verzeichnis der beschriebenen Verbindungen

	Seite
2-Brommethyl-4-benzal-oxazolon (5) (II)	37
α -Bromacetamino-zimtsäure-methylester (III)	37 - 38
3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (I)	38 - 40
α -Hydroxyacetamino-zimtsäure-cyclohexylamin (IV)	41
1-Cyclohexyl-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (V)	42
1-(β -Hydroxyäthyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (VI)	42
1-(β -Chloräthyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (VII)	43
1-(β -Piperidyl-(1)-äthyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (VIII)	44 - 45
1-(β -Phenyläthyl)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (IX)	46
1-Hydroxy-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (X)	46
1-Amino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XI)	47
1-Anilino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XII)	48
1-Ureido-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XIII)	49
3,6-Dibenzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XIV)	50
3-(α -Chlorbenzyl)-3-chlor-2,5-dioxo-piperazin (XV)	51
3-(α -Chlorbenzyl)-3-methoxy-2,5-dioxo-piperazin (XVI)	52
3-Butoxy-3-(α -chlorbenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XVII)	53
3-Hydroxy-3-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XVIII)	53
3-Methoxy-3-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XIX)	54
3-Äthoxy-3-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XX)	55
3-n-Butoxy-3-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XXI)	56
3-Acetoxy-3-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XXII)	57
3,6-Di-methoxy-3,6-di-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XXIII)	58
3,6-Di-n-butoxy-3,6-di-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XXIV)	59
3-(α -Chlorbenzyliden)-2,5-dioxo-piperazin (XXV)	60
3-(α -Brombenzyliden)-2,5-dioxo-piperazin (XXVI)	61
3-(α -Cyclohexylamino-benzyl)-3-cyclohexyl-amino-2,5-dioxo-piperazin (XXVII)	62
3-(α -Cyclohexylamino-benzyl)-3-n-butoxy-2,5-dioxo-piperazin (XXVIII)	63
4-(5-Oxo-3-phenyl-pyrazolidinylden-(4)-amino-3-phenyl-pyrazolon (5) (XXIX)	64



	Seite
α -Acetamino-zimtsäurehydrazid (XXX)	65
1-Amino-3-(α -brombenzyliden)-2,5-dioxo-piperazin (XXXI)	66
1-(o-Hydroxy-benzyliden)-amino)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXII)	66
1-(α -(3-Benzyliden-2,5-dioxo-piperazinyl-(1)-amino-acetophenon))-imino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXIII)	67
1-Benzamido-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXIV)	68
1-Carbäthoxyamino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXV)	69
1-Chloracetylamino-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXVI)	70
1-(α -Piperidyl-(1)-acetamino)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXVII)	71
1-(α -Trimethylammonio-acetamino)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXVIII)	72
1-(β -Brombutyrylamino)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XXXIX)	73
1-(Pyrrolidon-2-yl-(1))-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XL)	74
1-(Pyrrolidon-2-yl-(1))-3-benzyl-2,5-dioxo-piperazin (XLI)	75
1-Phthalimido-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLII)	76
1-Succinimido-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLIII)	76
1-Glutarimido-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLIV)	77
1-(β , β -Diäthylglutarimido)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLV)	78
1-(α , α -Dimethyl-glutarimido)-3-benzyliden-2,5-dioxo-piperazin (XLVI)	79
1-Glutarimido-3-äthoxy-3-(α -brombenzyl)-2,5-dioxo-piperazin (XLVII)	80
1-Amino-3-benzyl-2,5-dioxo-piperazin (XLVIII)	81
1-Glutarimido-3-benzyl-2,5-dioxo-piperazin (XLIX)	82 - 83

LEBENS LAUF

Am 31. August 1930 wurde ich, Ernst B e i l, als Sohn des Hauptlehrers Georg Beil und dessen Ehefrau Emma, geb. Willenborg, zu Dörpen a.d.Ems geboren.

Nach der üblichen Schulausbildung legte ich im Jahre 1950 die Reifeprüfung an der Aufbauschule in Papenburg ab. Bis zum Winter 1952/53 arbeitete ich als Praktikant in einer Textilfabrik.

Zum Studium der Chemie immatrikulierte ich mich im W.S. 1952/53 an der Universität Münster. Im Sommer 1954 wechselte ich nach Erlangen über, wo ich mit dem Studium der Lebensmittelchemie begann. Hier legte ich im November 1957 das Vorexamen und im September 1959 das Staatsexamen für Lebensmittelchemie ab. Bis zum April 1960 arbeitete ich als Lebensmittelchemiker an der chem. Untersuchungsanstalt in Nürnberg.

Im Mai 1960 begann ich die vorliegende Arbeit, die unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Pflieger im März 1962 ihren praktischen Abschluss fand.

